

Telzir[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

700 mg

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Telzir®
fosamprenavir cálcico

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos, apresentados em embalagens com 60 comprimidos de 700 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (COM PESO MÍNIMO DE 39KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

fosamprenavir700 mg
(equivalentes a 853,2 mg de fosamprenavir cálcico)

excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, estearato de magnésio, sílica anidra coloidal, Opadry® rosa (hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro vermelho) e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Telzir®, em combinação com baixas doses de ritonavir, é indicado para o tratamento de pacientes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) para uso combinado com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo SOLO, o uso de **Telzir®** 1400 mg + ritonavir 200 mg uma vez ao dia, associado a abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, por 48 semanas, em pacientes sem tratamento prévio para o HIV, foi capaz de reduzir a carga viral de HIV-1 RNA a < 400 cópias/mL em 69% e a < 50 cópias/mL em 55% dos pacientes. A contagem de células CD4+ teve aumento mediano de 203 células/mL. Os resultados obtidos foram independentes da contagem basal de CD4+ e da carga viral basal. No mesmo estudo, o grupo comparativo fez uso de nelfinavir 1250 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia. A redução da carga viral de HIV-1 RNA para < 400 cópias/mL ocorreu em 68% e para < 50 cópias/mL em 53% dos pacientes. A contagem de células CD4+ teve aumento mediano de 207 células/mL.¹

No estudo KLEAN, pacientes sem tratamento prévio para a infecção pelo HIV que fizeram uso de **Telzir®** 700 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, por 48 semanas, associados a dois ITRNs, duas vezes ao dia, tiveram reduzida a carga viral de HIV-1 RNA para < de 400 cópias/mL (73%) e para < 50 cópias/mL (66%). **Telzir®** demonstrou ser não inferior à combinação lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg também associada a dois ITRNs, que reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 400 cópias/mL em 71% e para < 50 cópias/mL em 65% dos pacientes.²

Em pacientes com tratamento prévio com inibidores de protease, **Telzir®** 700 mg + ritonavir 100 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, por 24 semanas, reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 50 cópias/mL (1,7 log₁₀) em 42% dos pacientes e se mostrou não inferior à combinação lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, que reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 50 cópias/mL (1,7 log₁₀) em 40% dos pacientes.³

1 - GATHE, J.C. et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS, 18(11): 1529–1537, 2004.

2 - ERON, J. et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 368(9534): 476-82, 2006.

3 - ARVIEUX, C. et al. Amprenavir or Fosamprenavir plus Ritonavir in HIV Infection Pharmacology, Efficacy and Tolerability Profile. Drugs, 65(5): 633-659, 2005.

Pacientes Pediátricos

Avaliou-se a segurança, o perfil farmacocinético e a resposta virológica de **Telzir®** em pacientes pediátricos de 4 semanas a 18 anos de idade. O uso de **Telzir®** nesta população está corroborado pelas evidências de estudos bem controlados de **Telzir®** em adultos com dados adicionais de dois estudos abertos de **Telzir®** em pacientes pediátricos e dados de segurança de suporte de um terceiro estudo. Não há dados disponíveis para pacientes pediátricos com menos de 4 semanas de idade.

O estudo APV29005 avaliou esquemas de dosagem duas vezes ao dia de **Telzir®** associado a ritonavir, enquanto outro (APV20003) avaliou a dosagem de **Telzir®** associado a ritonavir uma vez ao dia. Os dois estudos incluíram outros agentes antirretrovirais. Foram determinadas as doses e as formulações (**Telzir®** em comprimidos ou suspensão oral, ritonavir em cápsulas ou solução oral) em função do peso e idade do paciente.

Os dois estudos principais, APV29005 (**Telzir®** com ou sem ritonavir) e APV20002 (**Telzir®** com ritonavir), avaliaram esquemas posológicos de duas vezes ao dia em combinação com outros agentes antirretrovirais. O terceiro estudo, APV20003, avaliou a administração uma vez ao dia de **Telzir®** com ritonavir e forneceu dados de segurança adicionais. Foram determinadas as doses e as formulações (**Telzir®** em comprimidos ou suspensão oral, ritonavir em cápsulas ou solução oral) em função do peso e idade do paciente.

De 109 pacientes no estudo APV29005, 20 pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease (18 dos quais não submetidos a tratamento anterior) receberam fosamprenavir sem ritonavir, e 49 pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease (23 dos quais não submetidos a tratamento anterior) e 40 pacientes submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease receberam fosamprenavir com ritonavir. No estudo APV20002, 49 pacientes não haviam recebido tratamento anterior com inibidores de protease e 5 haviam sido tratados anteriormente com esses fármacos.



No estudo APV29005, 65% das crianças com 2 a < 6 anos de idade em tratamento com fosamprenavir sem ritonavir atingiram RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL na semana 24 e 60% na semana 48.

No estudo APV29005, 71% dos pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease e 55% dos que haviam sido tratados anteriormente com inibidores de protease entre crianças de 2 a 18 anos em tratamento com fosamprenavir e ritonavir atingiram RNA de HIV-1 de < 400 cópias/mL na semana 24 (total de 64%). Na semana 48, esses valores foram 73% e 48% (e globalmente 62%), respectivamente.

No estudo APV20002, 72% das crianças < 2 anos de idade, a maioria das quais não submetidas a tratamento anterior com inibidores de protease, atingiram RNA de HIV-1 de < 400 cópias/mL na semana 24 e 65% na semana 48.

Na semana 24, no estudo APV29005, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 350 células/mm³ em crianças não submetidas a tratamento anterior com inibidores de protease, com idades de 2 a < 6 anos, em tratamento com fosamprenavir sem ritonavir. Em crianças de 2 a 18 anos em tratamento com fosamprenavir com ritonavir, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 184 células/mm³ no grupo não submetido a tratamento anterior com inibidores de protease, e de 150 células/mm³ no grupo já tratado anteriormente com inibidores de protease. Na semana 48, esses valores foram 340, 217 e 180 células/mm³, respectivamente.

Na semana 24, no estudo APV20002, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 400 células/mm³ em bebês de 4 semanas a < 6 meses de idade, e de 278 células/mm³ em bebês de 6 meses a < 2 anos. Na semana 48, esses valores foram 210 e 348 células/mm³, respectivamente.

Gravidez

O fosamprenavir foi avaliado no *Antiretroviral Pregnancy Registry* em 162 mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Houve 146 bebês nascidos com vida, 125 exposições durante o primeiro trimestre e 36 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo 4 deficiências congênitas reportadas em bebês nascidos com vida. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e o uso seguro de fosamprenavir na gravidez humana não foi estabelecido.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O fosamprenavir é uma pró-droga de amprenavir. É o sal monocálcico do éster de fosfato de amprenavir, sendo hidrolisado para fosfato inorgânico e para o metabólito ativo, amprenavir, a medida que é absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é um inibidor competitivo não-peptídico da protease de HIV. O fármaco bloqueia a capacidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias para a replicação viral. O fosamprenavir demonstrou ter pouca ou nenhuma atividade antiviral ou propriedades de inibição de enzimas *in vitro*. Considera-se que qualquer inibição observada com fosamprenavir nesses estudos é causada por quantidades mínimas de amprenavir.

Mecanismo de ação

O fosamprenavir requer metabolismo *in vivo* para gerar o componente ativo, amprenavir. Na ausência de metabolismo *in vivo*, o fosamprenavir tem atividade insignificante em ensaios enzimáticos e antivirais *in vitro*. Portanto, esses ensaios são conduzidos usando-se amprenavir, um inibidor competitivo da protease de HIV. Ele bloqueia a capacidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias para a replicação viral.

O amprenavir é um inibidor potente e seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. Em cenários experimentais isolados, a sinergia foi demonstrada *in vitro* em combinação com análogos de nucleosídeos, incluindo didanosina, zidovudina, abacavir e o inibidor da protease saquinavir. O composto demonstrou ter efeito aditivo em combinação com indinavir, ritonavir e nelfinavir.

A coadministração de ritonavir com fosamprenavir (100 mg/700 mg duas vezes ao dia ou 200 mg/1400 mg uma vez ao dia) aumenta a AUC plasmática de amprenavir em aproximadamente duas vezes, e a C_{7,ss} em quatro a seis vezes, em comparação com os valores obtidos quando o fosamprenavir (1400 mg duas vezes ao dia) é administrado sem o ritonavir. Ambos os esquemas de combinação de fosamprenavir/ritonavir (700 mg/100 mg duas vezes ao dia e 1400 mg/200 mg uma vez ao dia) mantêm as concentrações plasmáticas de amprenavir acima dos valores IC₅₀ médios contra o HIV, tanto para pacientes não previamente tratados (média da IC₅₀ ajustada de ligação a proteínas = 0,146 µg/mL) quanto para pacientes já intensamente experimentados em inibidores de proteases (média da IC₅₀ ajustada de ligação a proteínas = 0,90 µg/mL).

Resistência *in vitro*

Experimentos de passagem serial demonstraram que a mutação I50V da protease é fundamental para o desenvolvimento de resistência ao amprenavir *in vitro*, com a variante tríplice I50V+M46I/L+I47V resultando em aumento superior a 10 vezes da IC₅₀ para o amprenavir. Esse perfil de resistência de mutação tríplice não foi observado com outros inibidores da protease, seja em estudos *in vitro*, seja no ambiente clínico. As variantes resistentes *in vitro* a amprenavir permaneceram suscetíveis ao saquinavir, indinavir e nelfinavir, mas mostraram redução de 3 a 5 vezes na suscetibilidade ao ritonavir. O mutante tríplice I50V+M46I/L+I47V foi instável durante a passagem *in vitro* na presença do saquinavir, com perda da mutação I47V. O desenvolvimento de resistência ao saquinavir resultou em nova sensibilização ao amprenavir. A passagem do mutante tríplice pelo indinavir, nelfinavir ou ritonavir resultou na seleção de mutações adicionais de protease, levando a dupla resistência. A mutação I84V, observada transitoriamente *in vitro*, foi raramente selecionada durante o tratamento com o amprenavir. Dados recentes adicionais de experimentos de passagem *in vitro* também identificaram a seleção pelo amprenavir das mutações de protease I54M e V32I+I47V.

Resistência *in vivo*: adultos não expostos anteriormente a inibidores da protease

O perfil de resistência observado com o amprenavir na prática clínica é diferente daquele observado com outros inibidores da protease. De maneira consistente com os primeiros experimentos *in vitro*, o desenvolvimento de resistência ao amprenavir durante o tratamento, em muitos casos, está associado à mutação I50V. No entanto, constatou-se que os três mecanismos alternativos observados durante experimentos de passagem *in vitro* também resultaram no desenvolvimento de resistência durante o uso do amprenavir na clínica. O desenvolvimento de resistência ao amprenavir durante o tratamento pode envolver as mutações I50V ou I54L/M ou V32I+I47V ou, raramente, I84V. Cada um dos quatro padrões genéticos pode ser acompanhado por mutações secundárias adicionais, principalmente M46I/L, e produzir vírus com suscetibilidade reduzida ao amprenavir e certa resistência cruzada ao ritonavir. Mas a suscetibilidade aos fármacos indinavir, nelfinavir e saquinavir é mantida.

A tabela a seguir resume as mutações associadas com o desenvolvimento de redução de suscetibilidade fenotípica ao amprenavir em indivíduos tratados com este fármaco.

Mutações de protease adquiridas com o tratamento contendo amprenavir relacionadas à redução da suscetibilidade fenotípica ao amprenavir:						
I50V	ou	I54L/M	ou	I84V	ou	V32I com I47V

Em indivíduos não submetidos a tratamento anterior, foram observadas diferenças significativas entre os que receberam a combinação fosamprenavir/ritonavir, os que receberam fosamprenavir sem ritonavir e aqueles que receberam nelfinavir, com relação ao aparecimento de resistência aos fármacos inibidores de protease (IP) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN). Não houve evidências (0%) de seleção por fosamprenavir/ritonavir das mutações de proteases (PRO) primárias ou secundárias associadas ao desenvolvimento de resistência a amprenavir ou ritonavir, no estudo APV30002 em indivíduos não submetidos a tratamento anterior com antirretrovirais, durante 48 semanas.

Por outro lado, na população viral do estudo APV30002, que adquiriu as mutações PRO primárias D30N ou L90M, a proporção de resistência ao nelfinavir entre os indivíduos tratados com este fármaco foi de 31% (17/54). Houve diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação à seleção de mutações PRO primárias ou secundárias ($p < 0,001$). A resistência a ITRN resultante do tratamento foi significativamente menos frequente entre indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir (4/32, 13%) em comparação com os participantes tratados com nelfinavir (31/54, 57%) ($p < 0,001$). A incidência de mutações de PRO resultantes do tratamento associadas à resistência ao amprenavir foi significativamente mais baixa em indivíduos que receberam fosamprenavir/ritonavir uma vez ao dia (0%), em comparação com fosamprenavir duas vezes ao dia sem ritonavir (17%).

O aparecimento de resistência a ITRN resultante do tratamento também foi significativamente menos frequente em indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir em comparação com fosamprenavir como monoterapia (4/32, 13% vs. 16/29, 55%). Embora a seleção de mutações de protease não tenha sido observada em indivíduos não submetidos a tratamento anterior com terapia antirretroviral (TARV) no estudo APV30002 e que receberam fosamprenavir reforçado com ritonavir em dose baixa durante 48 semanas, presume-se, caso o fosamprenavir resulte na seleção de mutações, que estas sejam as mesmas selecionadas pelo amprenavir (I50V, I54L/M, V32I+/-I47V ou I84V).

No estudo APV30001, em indivíduos não submetidos a tratamento antirretroviral (TARV), as seguintes mutações foram observadas com fosamprenavir sem o reforço de ritonavir em dose baixa: I54L/M, V32I+I47V e M46I.

Resistência *in vivo*: indivíduos expostos a inibidores da protease

Muitas variantes de IP-resistentes *in vitro*, assim como 322 de 433 (74%) variantes clínicas de IP-resistentes a múltiplos inibidores de protease, foram suscetíveis ao amprenavir. A principal mutação de protease associada com resistência cruzada ao amprenavir após tratamento ineficiente com outros inibidores de protease foi I84V, em particular quando as mutações L10I/V/F estavam presentes. Em uma população exposta a IP, não se pode afirmar que as mutações que surjam durante a terapia sejam sempre atribuíveis ao esquema do estudo. Existe a possibilidade de as mutações estarem presentes ou armazenadas como uma minoria de espécies após um esquema prévio de IP e que o início de esquemas subsequentes resultem no seu reaparecimento, em particular nas semanas iniciais após a introdução do esquema. Entretanto, mutações que surgiram após a oitava semana com fosamprenavir/ritonavir em indivíduos expostos previamente a IP no estudo APV30003 foram, de modo geral, substituições associadas ao aparecimento de resistência ao amprenavir.

Em termos de suscetibilidade fenotípica, no estudo APV30003, a comparação do valor basal indicou que a incidência de resistência cruzada fenotípica ($\geq 2,5$ vezes a resistência - VR) conferida em consequência de exposição prévia a IP, foi menor com amprenavir (amprenavir 15%, lopinavir 22%, saquinavir 25%, indinavir 30%, ritonavir 35% e nelfinavir 55%).

Análises conduzidas a fim de determinar limiares fenotípicos revelaram que as proporções em indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir (com ≥ 5 vezes a resistência [VR] ao amprenavir em valores basais) que alcançaram $\geq 0,7 \log_{10}$ cópias/mL e $\geq 1,0 \log_{10}$ cópias/mL de redução do HIV-1 RNA no plasma na Semana 24 foram de 50% e 40% respectivamente, comparados com 25% e 17% para indivíduos tratados com lopinavir/ritonavir (com valor basal ≥ 5 vezes a resistência (VR) ao lopinavir). Fosamprenavir/ritonavir pode, consequentemente, oferecer resposta melhorada em comparação a lopinavir/ritonavir nos indivíduos com a resistência fenotípica aumentada. É improvável que ocorra resistência cruzada entre o amprenavir e inibidores de transcriptase reversa devido a alvos enzimáticos diferentes. O fosamprenavir não é recomendado para uso como monoterapia, devido ao rápido aparecimento de vírus resistentes.

Pacientes pediátricos

Os estudos pediátricos APV20002 e APV29005 recrutaram 163 pacientes. Trinta e quatro pacientes tiveram insucesso virológico confirmado durante as 48 semanas de tratamento. Foram obtidos dados pareados dos vírus para determinar a resistência decorrente do tratamento de 22/34 dos pacientes. Nove desses vinte e dois pacientes com insucesso virológico confirmado tiveram vírus selecionados dos dados pareados dos vírus e obtiveram reduções na suscetibilidade ao fármaco decorrentes do tratamento.

Seis de nove pacientes receberam Telzir®/ritonavir e cinco foram experientes a tratamento, enquanto 3 de 9 eram virgens de tratamento com antirretrovirais e recebiam Telzir® sem reforço de ritonavir. A suscetibilidade a amprenavir foi selecionada em vírus de 5/9 pacientes, enquanto 6/9 adquiriram suscetibilidade reduzida a ITRNs. Mutações maiores associadas à resistência a protease surgiram em vírus de quatro pacientes com insucesso virológico inicial.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após administração oral, o fosamprenavir é rapidamente e quase completamente hidrolisado a amprenavir e fosfato inorgânico antes da circulação sistêmica. A conversão de fosamprenavir para amprenavir parece ocorrer principalmente no epitélio intestinal. O metabolismo do amprenavir é inibido pelo ritonavir, por meio da inibição do CYP3A4, resultando em aumento das concentrações plasmáticas do amprenavir.

As propriedades farmacocinéticas do amprenavir após a coadministração de fosamprenavir e ritonavir têm sido avaliadas em adultos saudáveis e pacientes vivendo com HIV e nenhuma diferença relevante foi observada entre os dois grupos.

Para aumentar a palatabilidade e melhorar a adesão, no caso de crianças e adolescentes, recomenda-se administrar as doses de **Telzir®** suspensão oral junto com alimentos. As recomendações de dose para esta população foram baseadas em estudos pediátricos em que o **Telzir®** em suspensão oral foi administrado juntamente com alimentos e, portanto, levam em consideração os efeitos observados dos alimentos (ver Posologia e Modo de Usar).

Absorção

Após administração de doses orais múltiplas de fosamprenavir 1400 mg uma vez ao dia e ritonavir 200 mg uma vez ao dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido, com média geométrica (IC 95%) da concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de amprenavir, no estado de equilíbrio, de 7,24 (6,32-8,28) $\mu\text{g/mL}$, ocorrendo aproximadamente duas (0,8-5,0) horas após a administração ($t_{\text{máx}}$). A concentração plasmática geométrica ($C_{\text{mín}}$) de amprenavir no estado de equilíbrio foi de 1,45 (1,16-1,81) $\mu\text{g/mL}$ e a $\text{AUC}_{24,\text{ss}}$ foi de 69,4 (59,7-80,8) $\text{h}^*\mu\text{g/mL}$.

Após administração de doses orais múltiplas de fosamprenavir 700 mg duas vezes ao dia e ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido, com uma média geométrica (IC 95%) de concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) no estado de equilíbrio de 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/mL}$, ocorrendo aproximadamente 1,5 (0,75-5,0) hora após a administração ($t_{\text{máx}}$). A média geométrica da concentração plasmática de amprenavir no estado de equilíbrio ($C_{\text{mín}}$) foi de 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/mL}$, e a $\text{AUC}_{24,\text{ss}}$ de 79,2 (69,0-90,6) $\text{h}^*\mu\text{g/mL}$.

Telzir® comprimidos ou suspensão oral, administrados em jejum, apresentaram valores equivalentes de AUC_{∞} plasmática de amprenavir. A suspensão oral apresentou $C_{\text{máx}}$ plasmática de amprenavir 14% maior quando comparada com os comprimidos.

A biodisponibilidade absoluta de fosamprenavir em seres humanos não foi estabelecida.

A administração de comprimidos de fosamprenavir (1400 mg) com uma refeição com alto teor de gordura não alterou a farmacocinética de amprenavir no plasma, em comparação com a administração desta formulação em jejum. **Telzir®** comprimidos pode ser tomado independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente de amprenavir após a administração de fosamprenavir é de aproximadamente 430 litros (6 litros/kg, assumindo-se um peso corporal de 70 kg), sugerindo um grande volume de distribuição, com o amprenavir penetrando livremente os tecidos além da circulação sistêmica. Esse valor diminui em aproximadamente 40% quando o fosamprenavir é coadministrado com o ritonavir, mais provavelmente devido ao aumento na biodisponibilidade de amprenavir.

O amprenavir exibe ligação a proteínas de aproximadamente 90%. O fármaco liga-se a glicoproteínas ácidas alfa1 (AAG) e albumina, mas possui afinidade mais alta com AAG.

Metabolismo

Após administração oral, o fosamprenavir é rapidamente e quase completamente hidrolisado para amprenavir e fosfato inorgânico, já que é absorvido através do epitélio intestinal. O amprenavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com menos de 1% excretados inalterados na urina. A principal via de metabolismo é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O metabolismo de amprenavir é inibido pelo ritonavir, via inibição de CYP3A4, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de amprenavir. O amprenavir é um inibidor de CYP3A4 menos potente. Portanto, fármacos que são indutores, inibidores ou substratos de CYP3A4 têm de ser usados com cautela quando administrados concomitantemente com fosamprenavir e ritonavir (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Eliminação

Após a administração de fosamprenavir, a meia-vida de amprenavir é de 7,7 horas. A meia-vida plasmática de amprenavir é aumentada quando fosamprenavir é coadministrado com ritonavir. A principal via de eliminação de amprenavir é por meio de metabolismo hepático, com menos de 1% excretado inalterado na urina. Os metabólitos contribuem para, aproximadamente, 14% da dose administrada de amprenavir na urina, e, aproximadamente, 75% nas fezes.

Populações especiais de pacientes

Pacientes pediátricos: A farmacocinética de amprenavir após a administração de fosamprenavir suspensão oral e comprimidos, com ou sem ritonavir, foi caracterizada em um modelo de farmacocinética da população incluindo 212 pacientes pediátricos vivendo com HIV recrutados em três estudos. O fosamprenavir sem ritonavir foi administrado nas doses de 30 a 40 mg/kg duas vezes ao dia a crianças de 2 a 5 anos. A combinação de fosamprenavir com ritonavir foi administrada como fosamprenavir 30 mg/kg com ritonavir 6 mg/kg uma vez ao dia a crianças de 2 a 18 anos, e como fosamprenavir 18 a 60 mg/kg com ritonavir 3 a 10 mg/kg a crianças de 2 meses a 18 anos. Os pesos corporais variaram de 3,2 a 103 kg na linha de base. O *clearance* aparente de amprenavir diminuiu a medida que o peso e a idade aumentaram. O *clearance* aparente ajustado para o peso foi mais alto em crianças menores de 4 anos, indicando que crianças menores requerem doses maiores em mg/kg de fosamprenavir. Com base no modelo, prevê-se que os esquemas posológicos recomendados de fosamprenavir para pacientes pediátricos manterão as exposições plasmáticas a amprenavir similares às de adultos. Na tabela abaixo são apresentadas as médias geométricas (intervalo de confiança de 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de amprenavir no estado de equilíbrio nesta população são apresentadas por esquema de dosagem e grupo etário.

Tabela 01 Parâmetros farmacocinéticos para amprenavir no estado de equilíbrio em pacientes pediátricos tratados com Telzir® e ritonavir duas vezes ao dia:



Idade	Dose (duas vezes ao dia)	C _{máx}		AUC ₁₂		C _{mín}	
		n	(µg/mL)	n	(µg*h/mL)	n	(µg/mL)
4 a <2 anos	Telzir® 45 mg/kg + ritonavir 7 mg/kg	13	6,18 (3,93; 9,74)	13	28,6 (17,0; 48,1)	30	2,07 (1,60; 2,68)
2 a <3 anos	Telzir® 30 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	Não estudado ^a					
3 a 5 anos	Telzir® 23 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	11	9,80 (6,51; 14,7)	11	59,7 (37,1; 96,2)	15	3,36 (2,44; 4,63)
6 a 11 anos	Telzir® 18 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	12	6,40 (5,02; 8,15)	12	48,4 (38,1; 61,4)	22	2,42 (1,90; 3,07)
12 a 18 anos	Telzir® 700 mg + ritonavir 100 mg/kg	13	4,93 (3,83; 6,34)	13	35,3 (28,2; 44,1)	40	2,01 (1,74; 2,32)

Idosos

A farmacocinética de fosamprenavir quando administrado em combinação com ritonavir não foi estudada em pacientes acima de 65 anos de idade. Ao tratar pacientes idosos, deve-se considerar as disfunções hepática, renal ou cardíaca potenciais, doenças concomitantes ou outros tratamentos medicamentosos.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal não foram especificamente estudados. A eliminação renal não é a principal via de eliminação de amprenavir ou ritonavir. O impacto da insuficiência renal sobre a eliminação de amprenavir e ritonavir deve ser mínimo. Portanto, nenhum ajuste da dose da combinação fosamprenavir/ritonavir é considerado necessário.

Insuficiência hepática

O fosamprenavir é convertido para amprenavir em seres humanos. A principal via de eliminação de amprenavir e ritonavir é o metabolismo hepático. Foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos do amprenavir plasmático em um estudo de doses repetidas em indivíduos adultos vivendo com HIV-1 com insuficiência hepática tratados com Telzir® associado a ritonavir em comparação com indivíduos controle pareados com função hepática normal.

Para indivíduos com insuficiência hepática leve (pontuação de *Child-Pugh* de 5-6), recomenda-se um esquema de dosagem de 700 mg de Telzir® duas vezes ao dia com frequência de dosagem reduzida de 100 mg de ritonavir uma vez ao dia (ver Posologia e Modo de Usar) com base numa C_{máx} do amprenavir plasmático ligeiramente mais alta (17%), AUC₍₀₋₇₎ do amprenavir plasmático ligeiramente mais alta (22 %) e valores de C_t semelhantes em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema padrão de 700 mg/100 mg de Telzir®/ritonavir duas vezes ao dia.

Para indivíduos com insuficiência hepática moderada (pontuação de *Child-Pugh* de 7-9), recomenda-se um esquema de dosagem de 450 mg de Telzir® duas vezes ao dia com frequência de dosagem reduzida de 100 mg de ritonavir uma vez ao dia (ver Posologia e Modo de Usar). Embora a previsão seja de que o esquema de dosagem de 450 mg de Telzir® duas vezes ao dia + 100 mg de ritonavir uma vez ao dia resulte em valores de C_t do amprenavir total no plasma aproximadamente 35 % mais baixos, os valores de C_t do amprenavir plasmático livre serão aproximadamente 67 % mais altos do que os observados em indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de amprenavir associado a ritonavir duas vezes ao dia.

Para indivíduos com insuficiência hepática moderada, o esquema de dosagem de 700 mg de Telzir® uma vez ao dia + 100 mg de ritonavir uma vez ao dia resultou em C_{méd} do amprenavir plasmático 24 % mais baixa, C_t 65% mais baixa e C_t do amprenavir livre, aproximadamente, 42 % mais baixa em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de amprenavir associado a ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, com um esquema de dosagem com comprimidos de Telzir® em indivíduos com insuficiência hepática moderada não seria possível obter parâmetros farmacocinéticos para o amprenavir plasmático comparáveis aos do esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de Telzir®/ritonavir duas vezes ao dia em indivíduos com função hepática normal.

Para indivíduos com insuficiência hepática grave (pontuação de *Child-Pugh* de 10-13), uma redução da dosagem para 300 mg de Telzir®, duas vezes ao dia, com uma redução da frequência de dosagem de ritonavir 100 mg uma vez ao dia resultou em uma C_{máx} do amprenavir plasmático 19% mais baixa, AUC₍₀₋₇₎ 23% mais baixa e valores de C_t 38% mais baixos. No entanto, os valores de C_t do amprenavir plasmático livre foram similares aos alcançados em indivíduos com função hepática normal recebendo o esquema de dosagem padrão de Telzir®/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia. Apesar da frequência de dosagem reduzida de ritonavir, indivíduos com insuficiência hepática grave tiveram C_{máx} de ritonavir 64% mais alta, C_{méd} de ritonavir 40% mais alta e C_t de ritonavir 38% maior do que o alcançado em indivíduos com função hepática normal recebendo o esquema de dosagem padrão de ritonavir 700 mg/100 mg de Telzir®/ritonavir duas vezes ao dia.

Gravidez

A farmacocinética do amprenavir (APV) foi estudada em mulheres grávidas recebendo fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes ao dia durante o segundo trimestre (n=6) ou terceiro trimestre (n=9) e pós-parto. Exposição ao APV foi 25-35% menor durante a gravidez. Os valores da média geométrica (IC 95%) e de C_{12h} de amprenavir foram 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) e 2,03 (1,46; 2,83) µg/mL para o segundo trimestre, terceiro trimestre e pós-parto, respectivamente, e dentro da faixa dos valores em pacientes não grávidas em vários regimes contendo fosamprenavir/ritonavir. Transferência placentária de baixa a moderada da concentração do cordão umbilical para o plasma periférico materno de 0,27 (0,24, 0,30) foi observada com base na razão geométrica do mínimo quadrado (IC 95%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Telzir® não é indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a fosamprenavir, amprenavir e ritonavir ou a qualquer um dos excipientes incluídos nas formulações.

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado concomitantemente com produtos medicinais com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 (CYP3A4). A coadministração pode resultar em inibição competitiva do metabolismo desses produtos e em potenciais eventos adversos graves ou que ameacem a vida, como arritmia cardíaca (por exemplo, com o uso de astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida), hipotensão (por exemplo, o alfa bloqueador alfuzosina), sedação prolongada ou depressão respiratória (com a administração concomitante de triazolam, midazolam, quetiapina), vasoespasmio periférico ou isquemia (com uso combinado com ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (ver Interações Medicamentosas).

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado concomitantemente com o medicamento antipsicótico lurasidona. Favor verificar a bula do ritonavir para outras interações medicamentosas potenciais (ver Interações Medicamentosas).

Telzir®/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente a sildenafila quando utilizado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (para uso do sildenafila em pacientes com disfunção erétil, ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). Há um aumento no risco de eventos adversos potenciais graves associados à sildenafila.

O ritonavir também inibe a CYP2D6 *in vitro* e *in vivo*, mas em menor extensão que a CYP3A4. **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com drogas altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que, em elevadas concentrações plasmáticas, estejam associados com eventos adversos graves ou que representem risco à vida. Estas drogas incluem flecainida e propafenona (para outros detalhes, consulte a bula de ritonavir) (ver Interações Medicamentosas).

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado simultaneamente com rifampicina, devido a prováveis reduções acentuadas nas concentrações plasmáticas de amprenavir (ver Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados de que **Telzir®** em combinação com ritonavir ou qualquer outro tratamento antirretroviral existente não cura a infecção por HIV. Eles ainda podem apresentar infecções oportunistas e outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Não há provas que os tratamentos antirretrovirais existentes, incluindo a combinação de **Telzir®/ritonavir**, previnam o risco de transmissão do HIV a outras pessoas através do contato sexual ou contaminação por sangue. As precauções apropriadas devem continuar a ser tomadas.

Telzir® contém um componente de sulfonamida. O potencial para sensibilidade cruzada entre fármacos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir é desconhecido. Nos estudos pivotais com fosamprenavir, não se evidenciou maior risco de erupções cutâneas em pacientes com histórico de alergia a sulfonamidas que receberam fosamprenavir em comparação com aqueles que receberam fosamprenavir e não tinham alergia a sulfonamidas. Ainda assim, a combinação **Telzir®/ritonavir** deve ser usada com cautela em pacientes com alergia conhecida a sulfonamidas.

Ainda não foram totalmente determinados os parâmetros farmacocinéticos, a segurança e a eficácia de **Telzir®** em crianças com menos de 4 semanas de idade.

O uso de **Telzir®** com ritonavir em doses maiores que a usual resulta em aumento nos níveis de transaminases em alguns pacientes, e seu uso em doses maiores não é recomendado.

Disfunção hepática/renal

O amprenavir e o ritonavir são metabolizados principalmente pelo fígado. A combinação **Telzir®/ritonavir** deve ser usada com cautela e em doses reduzidas em adultos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (ver Posologia e Modo de Usar). Os pacientes com hepatite B ou C ou elevações marcantes nas transaminases antes do tratamento podem correr maior risco de apresentar aumento das transaminases. Exames laboratoriais apropriados devem ser conduzidos previamente e em intervalos regulares, durante o tratamento.

Uma vez que o *clearance* renal de amprenavir e ritonavir é insignificante, não são esperadas concentrações plasmáticas aumentadas em pacientes com insuficiência renal. Como o amprenavir e o ritonavir exibem alta ligação a proteínas plasmáticas, é improvável que a hemodiálise ou a diálise peritoneal eliminem os fármacos de maneira significativa.

Outras drogas – interações potenciais

Tanto o amprenavir, metabólito ativo de **Telzir®**, quanto o ritonavir são inibidores da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Conseqüentemente, a combinação de **Telzir®/ritonavir** não deve ser administrada simultaneamente com medicações que tenham janela terapêutica estreita e que sejam substratos da CYP3A4, pois pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos destas substâncias. Também há outros agentes que são indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 e podem resultar em interações medicamentosas graves ou que ameacem a vida. Portanto, aconselha-se cautela sempre que a combinação **Telzir®/ritonavir** for coadministrada com esses agentes (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

A coadministração de fosamprenavir/ritonavir com outros antineoplásicos metabolizados pela CYP3A (por exemplo, dasatinibe, nilotinibe, ibrutinibe, vimblastina e everolimo) pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos, potencialmente aumentando o risco de eventos adversos normalmente associados a esses agentes. Favor consultar a bula destes medicamentos (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração de **Telzir®** e ritonavir com halofantrina não é recomendada. As concentrações de halofantrina podem ser elevadas, aumentando potencialmente o risco de eventos adversos graves como arritmia cardíaca (ver Interações Medicamentosas).

Antivirais com ação direta sobre o vírus da Hepatite C

Quando fármacos antivirais com ação direta sobre o vírus da hepatite C (DDA), que são metabolizados pela CYP3A4 ou são indutores/inibidores da CYP3A4, são coadministrados com fosamprenavir com/sem ritonavir, espera-se que tenha alteração da concentração plasmática dos medicamentos devido à inibição ou indução da atividade enzimática da CYP3A4. Essas interações podem levar a:

- Reações adversas clinicamente significantes devido a maiores exposições de fosamprenavir/ritonavir ou medicamentos concomitantes;
- Perda de efeito terapêutico de fosamprenavir/ritonavir ou medicamentos concomitantes e possível desenvolvimento de resistência.

Portanto, a coadministração de fosamprenavir com/sem ritonavir não é recomendada com fármacos HCV DAA que são metabolizados pela CYP3A4 ou indutores/inibidores da CYP3A4, devido ao potencial para uma interação (por exemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). Em caso de tratamento concomitante para hepatite C com fármacos HCV DDA, consultar a bula do produto.

Os inibidores de HMG-CoA redutase lovastatina e sinvastatina são altamente dependentes da CYP3A4 para o metabolismo. Assim, o uso concomitante de **Telzir®** e ritonavir com sinvastatina ou lovastatina não é recomendado, devido a aumento no risco de miopatia, incluindo



rabdomiólise. Também é necessário ter cautela se **Telzir**® e ritonavir forem usados concomitantemente com atorvastatina, que é metabolizada em menor proporção pela CYP3A4. Nesse caso, uma dose reduzida de atorvastatina deve ser considerada. Se o tratamento com um inibidor de HMG-CoA redutase for indicado, recomenda-se pravastatina ou fluvastatina (ver Interações Medicamentosas).

O uso concomitante de **Telzir**® com ritonavir e propionato de fluticasona, ou quaisquer outros glicocorticoides que sejam metabolizados pela CYP3A4, não é recomendado, a menos que o benefício potencial do tratamento justifique o risco de efeitos corticosteroides sistêmicos, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver Interações Medicamentosas).

Embora as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo de bepridil não tenham sido elucidadas, as vias metabólicas principais responsáveis pelo metabolismo de bepridil são mediadas pelo sistema de enzimas CYP450. Como amprenavir e ritonavir são inibidores da isoenzima CYP3A4, a isoenzima do CYP450 é frequentemente responsável pelo metabolismo de drogas, e porque a exposição plasmática aumentada a bepridil pode aumentar o risco de arritmia, ameaçando a vida, aconselha-se cautela quando fosamprenavir e bepridil forem coadministrados.

Interações medicamentosas graves ou que representam risco à vida podem ocorrer entre amprenavir e amiodarona, lidocaína (sistêmica), antidepressivos tricíclicos, quinidina e varfarina. O monitoramento das concentrações (com a varfarina, monitorar o Índice Internacional de Normalização – INR) desses agentes é recomendado, porque isso pode minimizar o risco de problemas potenciais de segurança com o uso concomitante.

O uso concomitante de inibidores PDE5 (por exemplo, sildenafil) para o tratamento de disfunção erétil, em pacientes sob tratamento com a combinação de **Telzir**®/ritonavir não é recomendado. É esperado um substancial aumento das concentrações de inibidores de PDE5 quando coadministrados com **Telzir**® e ritonavir, o que pode resultar em eventos adversos associados aos inibidores de PDE5, incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e priapismo (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração de amprenavir com rifabutina resulta em aumento de 200% nas concentrações plasmáticas (AUC) de rifabutina. Quando ritonavir é coadministrado, espera-se um grande aumento nas concentrações de rifabutina. A redução da dose de rifabutina em pelo menos 75% da dose usual é recomendada quando administrado com **Telzir**® e ritonavir. Os pacientes devem ser clinicamente monitorados (ver Interações Medicamentosas).

O uso concomitante da combinação de **Telzir**®/ritonavir e de produtos contendo *Hypericum perforatum* (também conhecido como Erva de São João) não é recomendado. Estudo farmacocinético com indinavir indica que o *Hypericum perforatum* pode reduzir as concentrações séricas de amprenavir ou ritonavir quando administrado concomitantemente (ver Interações Medicamentosas).

Como pode haver um risco maior de elevações da transaminase hepática e alterações nos níveis hormonais a partir do uso concomitante de **Telzir**®/ritonavir e contraceptivos orais, é recomendado o uso de métodos de contracepção não-hormonais, para mulheres em idade fértil (ver Interações Medicamentosas).

Não existem dados disponíveis sobre a coadministração de **Telzir**®/ritonavir com estrógenos e progestogênios utilizados em terapias de reposição hormonal. A eficácia e segurança dessas terapias com o uso concomitante de **Telzir**® e ritonavir não foram estabelecidas.

O ritonavir, além de ser um potente inibidor da CYP3A4, é também inibidor da CYP2D6 e indutor da CYP1A2, CYP2C9 e glicuronosil transferase. **Telzir**® em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com outras drogas que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que em elevadas concentrações plasmáticas estejam associados com resultados graves ou que representem risco à vida. Estes fármacos incluem flecaína e propafenona (ver Contraindicações). A bula de ritonavir deve ser consultada antes de se iniciar o tratamento com **Telzir**® e ritonavir.

Rash/reações cutâneas:

A maioria dos pacientes com *rash* leve ou moderado pode continuar o tratamento com **Telzir**®. Anti-histamínicos apropriados (ex: dicloridrato de cetirizina) podem reduzir o prurido e acelerar o desaparecimento do *rash*. Reações cutâneas graves e representando risco à vida, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas em menos de 1% dos participantes recrutados no programa de desenvolvimento clínico. **Telzir**® deve ser permanentemente descontinuado em caso de *rash* grave ou em caso de *rash* de intensidade moderada associado a sintomas sistêmicos ou mucosos (ver Reações Adversas).

Pacientes hemofílicos:

Houve relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartroses em pacientes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores da protease. Em alguns pacientes, o fator VIII adicional foi administrado. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease continuou ou foi reiniciado (caso houvesse sido descontinuado). Uma relação causal foi suscitada, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Portanto, pacientes hemofílicos devem estar cientes da possibilidade de sangramento aumentado.

Hiperglicemia:

O aparecimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente foi relatado em pacientes recebendo tratamento antirretroviral, incluindo inibidores da protease. Alguns pacientes necessitaram de introdução ou ajuste da dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para o tratamento desses eventos. Em alguns casos, ocorreu cetoacidose diabética. Uma relação causal entre o tratamento com inibidores da protease e esses eventos não foi estabelecida.

Aumento da gordura corporal:

O tratamento antirretroviral combinado, incluindo esquemas contendo um inibidor da protease, pode estar associado com o aumento da gordura corporal em alguns pacientes. Uma relação causal não foi estabelecida.

Elevação de lipídios:

O tratamento com **Telzir**®/ritonavir resultou no aumento da concentração de triglicerídeos e colesterol. Exames laboratoriais para triglicerídeos e colesterol devem ser realizados antes do início da terapia com **Telzir**® e em intervalos periódicos após o início do tratamento. Transtornos lipídicos devem receber tratamento clínico apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune:

Em pacientes vivendo com HIV e deficiência imune grave na ocasião do início da terapia antirretroviral (TARV), podem surgir reação inflamatória e infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando transtornos clínicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TARV. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como Doença de Graves, polimiosite e Síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo dos efeitos de Telzir®/ritonavir sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado.

Carcinogenicidade, mutagenicidade

Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo, fosamprenavir foi administrado por via oral por até 104 semanas em doses de 250, 400 ou 600 mg/kg/dia em camundongos e em doses de 300, 825 ou 2250 mg/kg/dia em ratos. A exposição nessas doses foi de 0,2 a 0,3 vezes (em camundongos) e 0,3 a 0,7 vezes (em ratos) a exposição observada em humanos fazendo uso de Telzir®/ritonavir 1400mg /200 mg uma vez ao dia.

A exposição em estudos de carcinogenicidade foi de 0,1 a 0,3 vezes (camundongos) e 0,3 a 0,6 vezes (ratos) a exposição observada em humanos fazendo uso de Telzir®/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia.

Houve um aumento de adenoma e carcinoma hepatocelulares em todas as doses em camundongos machos, um aumento de adenoma hepatocelular e adenoma celular em tireoide folicular em todas as doses em ratos machos e em ratas fêmeas nas doses de 835 mg/kg/dia e 2250 mg/kg/dia. A relevância dos achados hepatocelulares em roedores para humanos é incerta e não há evidências de estudos clínicos ou dados pós-comercialização que sugerem que esses dados têm relevância clínica;

O estudo de doses repetidas de fosamprenavir em ratos produziu efeitos consistentes com indução enzimática, em ratos pré-dispostos, mas não em humanos com relação a neoplasmas tireoidianos. Além disso, em ratos, somente teve um aumento na hiperplasia celular intersticial nas doses de 825 e 2250 mg/kg/dia e um aumento no adenocarcinoma endometrial na dose de 2250 mg/kg/dia. A incidência de achados endometriais foi levemente maior que o controle, mas dentro da média basal para ratas. A relevância dos achados de adenocarcinomas uterinos endometriais em roedores para humanos é incerta e não há evidências de estudos clínicos ou dados pós-comercialização que sugerem que esses dados têm relevância clínica;

O fosamprenavir não foi mutagênico ou genotóxico em uma série de estudos *in vivo* e *in vitro*. Esses estudos incluíram mutação reversa bacteriana (Ames), aberrações micronuclear e cromossômica e linfomas de roedores, em linfócitos humanos.

Toxicidade reprodutiva

Ver Gravidez.

Toxicologia ou farmacologia animal

O fosamprenavir provocou intolerância gastrointestinal e toxicidade hepática em animais nos estudos pré-clínicos. Em cachorros, salivação, vômito e alterações fecais (fezes pastosas a líquidas) ocorreram em todos os estudos de dose repetida com fosamprenavir e levaram a desidratação e perda eletrolítica em alguns animais. Toxicidade hepática foi observada em ratos e cachorros e consistiram em aumento de enzimas hepáticas, peso do fígado e de achados microscópicos, como necrose hepática.

Essa toxicidade hepática pode ser monitorada e detectada em pacientes através de exames para detecção de AST, ALT e atividade de fosfatase alcalina. No entanto, em humanos, as evidências de efeitos hepáticos foi geralmente limitada a pacientes coinfectados com Hepatite B e/ou C.

Gravidez

Em fêmeas de ratos e coelhos grávidas, não houve efeitos significativos sobre o desenvolvimento embrifetal. A exposição plasmática sistêmica (AUC) ao amprenavir nesses estudos foi similar (ratos) ou mais baixa (coelhos) do que a exposição em pacientes em estudos clínicos com fosamprenavir. Em vista da baixa exposição em coelhos, a toxicidade potencial de fosamprenavir para o desenvolvimento embrifetal não foi inteiramente determinada.

Transferência placentária de amprenavir de baixa à moderada tem sido observada após a administração de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes ao dia a mulheres grávidas (ver Características Farmacológicas). Dados clínicos limitados do uso de fosamprenavir em combinação com outros antirretrovirais na gravidez humana estão disponíveis. Dados clínicos limitados do uso de fosamprenavir durante a gravidez a partir do *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* e relatos de casos não são suficientes para informar um risco associado ao fármaco de deficiências congênitas e de aborto (ver Resultados de Eficácia).

Telzir® somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Com base em dados animais, espera-se que o amprenavir seja secretado no leite materno humano. Não há informação da transferência ou de efeitos de amprenavir na amamentação infantil ou de efeitos do medicamento na produção de leite.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando Telzir® e ritonavir são coadministrados, o perfil metabólico da interação de ritonavir pode predominar, já que o ritonavir é um inibidor CYP3A4 mais potente. A bula de ritonavir deve ser consultada antes de se iniciar o tratamento com Telzir® e ritonavir.

Estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

O ritonavir é um potente inibidor da isoforma CYP3A do citocromo P450, inibindo também a CYP2D6 e induzindo a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9 e a glicuronosil transferase. O fosamprenavir é um inibidor de CYP3A4 menos potente do que o ritonavir.

Estudos farmacocinéticos específicos de interações medicamentosas foram conduzidos entre fosamprenavir/ritonavir e outros produtos medicinais. Além disso, longos estudos de interação foram conduzidos entre amprenavir, o metabólito ativo de fosamprenavir, e outros



produtos medicinais. Uma vez que o fosamprenavir é rapidamente convertido para amprenavir no epitélio intestinal, e porque o fosamprenavir produz exposições plasmáticas de amprenavir comparáveis às formulações de amprenavir e expõe uma farmacocinética de amprenavir comparável quando coadministrado com ritonavir, como em formulações de amprenavir, os estudos de interações medicamentosas conduzidos com este último podem ser extrapolados para o fosamprenavir.

Interações envolvendo CYP3A4

O amprenavir, metabólito ativo de fosamprenavir, e o ritonavir são metabolizados principalmente no fígado pela CYP3A4. Portanto, fármacos que partilham essa via metabólica ou modificam a atividade da CYP3A4 podem modificar a farmacocinética de amprenavir e ritonavir. De maneira similar, a administração de fosamprenavir em combinação com ritonavir pode modificar a farmacocinética de outros fármacos que partilham essa via metabólica (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Os fármacos listados abaixo são exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, que podem interagir com o fosamprenavir quando usados concomitantemente. Essa lista não está completa e, em alguns casos, o significado clínico dessas interações potenciais interações é desconhecido e não foi estudado. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para toxicidades associadas a esses fármacos, quando forem usados em combinação com fosamprenavir e ritonavir.

Interações envolvendo CYP2D6

O ritonavir é um inibidor da CYP2D6. Portanto, **Telzir®** em combinação com ritonavir pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de produtos medicinais que são primariamente metabolizados pela CYP2D6 (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Associações contraindicadas (ver Contraindicações)

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado simultaneamente com outros fármacos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). A coadministração pode resultar em inibição competitiva do metabolismo desses produtos medicinais e criar o potencial para eventos adversos graves ou que representem risco à vida, tais como arritmia cardíaca (com uso concomitante, por exemplo, com astemizol, terfenadina, cisaprida, pimizida), hipotensão (por exemplo, o alfa bloqueador alfuzosina), sedação prolongada ou depressão respiratória (uso concomitante com triazolam, midazolam, quetiapina, por exemplo) ou vasoespasmio periférico ou isquemia (coadministração com ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (ver Contraindicações).

Telzir®/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente a sildenafil quando utilizado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Há um aumento no risco de eventos adversos potenciais graves associados à sildenafil (ver Contraindicações).

O ritonavir é um inibidor da CYP2D6. **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com produtos medicinais que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que em elevadas concentrações plasmáticas estão associados a resultados graves ou que representem risco à vida. Estes produtos medicinais incluem flecainida e propafenona (ver Contraindicações).

A rifampicina reduz a AUC plasmática de amprenavir em aproximadamente 82%. **Telzir®** e ritonavir não podem ser administrados concomitantemente com rifampicina, devido às grandes reduções previstas nas concentrações plasmáticas de amprenavir (ver Contraindicações).

- Associações adicionais, precauções para uso

Agentes antirretrovirais

▪ Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos

efavirenz:

A administração concomitante de efavirenz (600 mg uma vez ao dia) com o esquema de fosamprenavir e ritonavir uma vez ao dia (fosamprenavir 1400 mg e ritonavir 200 mg) reduziu a AUC plasmática de amprenavir em 13% e a C_{min} em 36%. Um aumento na dose de ritonavir para 300 mg uma vez ao dia manteve as concentrações plasmáticas de amprenavir. Quando efavirenz (600 mg uma vez ao dia) foi coadministrado com o esquema de fosamprenavir e ritonavir duas vezes ao dia (fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg) as concentrações plasmáticas de amprenavir não foram significativamente alteradas.

nevirapina:

A AUC e a C_{min} de amprenavir diminuíram em 11% e 19%, respectivamente, e a C_{max} manteve-se inalterada, quando fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) + ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) foram administrados concomitantemente com nevirapina (200 mg duas vezes ao dia). A AUC, a C_{max} e a C_{min} de nevirapina aumentaram em 14%, 13% e 22%, respectivamente. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para a coadministração de nevirapina e fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) + ritonavir (100 mg duas vezes ao dia). O regime de uma vez ao dia de fosamprenavir com ritonavir não foi estudado.

delavirdina:

Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para a coadministração da combinação de fosamprenavir/ritonavir e delavirdina.

▪ Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos / nucleotídeos

Nenhum ajuste da dose é considerado necessário quando os seguintes agentes antirretrovirais são coadministrados com fosamprenavir: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir e tenofovir.

▪ Inibidores da protease

Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para o uso de fosamprenavir e ritonavir em combinação com outros inibidores da protease. Os dados de interação disponíveis são apresentados nas seções a seguir.

lopinavir/ritonavir:

A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de lopinavir aumentaram em 30%, 37% e 52%, respectivamente quando a combinação de lopinavir/ritonavir (400 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas) foi administrada com fosamprenavir/ritonavir (700 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas). A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de amprenavir diminuíram em 58%, 63% e 65% respectivamente.

A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de lopinavir permaneceram inalteradas (em comparação com os valores observados quando a combinação de lopinavir/ritonavir 400 mg /100 mg foi administrada duas vezes ao dia por duas semanas) quando a combinação lopinavir/ritonavir (533 mg /133 mg duas vezes ao dia por duas semanas) foi administrada com fosamprenavir (1400 mg duas vezes ao dia por duas semanas). A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de amprenavir diminuíram em 13%, 26% e 42%, respectivamente, em comparação com os valores obtidos com fosamprenavir /ritonavir, 700 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas.

Doses apropriadas da combinação, com relação à segurança e eficácia, ainda não foram estabelecidas.

indinavir:

O amprenavir (750 mg ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com indinavir (800 mg três vezes ao dia, em jejum). A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de amprenavir no estado de equilíbrio aumentaram em 18%, 33% e 25%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, a $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de indinavir no estado de equilíbrio diminuíram em 22%, 38% e 27%, respectivamente.

saquinavir:

O amprenavir (750 mg ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com saquinavir (800 mg três vezes ao dia, estado pós-prandial). A $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de amprenavir no estado de equilíbrio diminuíram em 37%, 32% e 14%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, os valores para a $C_{\text{máx}}$, a AUC e a $C_{\text{mín}}$ de saquinavir no estado de equilíbrio aumentaram em 21% e diminuíram em 19% e 48%, respectivamente.

nelfinavir:

O amprenavir (750 ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com nelfinavir (750 mg três vezes ao dia, estado pós-prandial). Os valores para $C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$ de amprenavir no estado de equilíbrio diminuíram em 14% e aumentaram em 189%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, os valores da $C_{\text{máx}}$, AUC e $C_{\text{mín}}$ de nelfinavir no estado de equilíbrio aumentaram em 12%, 15% e 14%, respectivamente.

atazanavir:

A coadministração de **Telzir**® (700 mg duas vezes ao dia) com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) mais atazanavir (300 mg uma vez ao dia) durante 10 dias não teve efeito na farmacocinética plasmática do amprenavir no estado de equilíbrio. A AUC_(0-τ) plasmática de atazanavir foi reduzida em 22%, a $C_{\text{máx}}$ em 24% e a C_t permaneceu inalterado quando comparado aos valores obtidos com a administração de atazanavir (300 mg uma vez ao dia) com ritonavir (100 mg uma vez ao dia).

- **Inibidores de integrase**

raltegravir:

Uma redução de amprenavir $C_{\text{mín}}$ de 19-33% e raltegravir $C_{\text{mín}}$ de 36-54% foi observada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 700mg/100mg duas vezes ao dia e raltegravir 400 mg duas vezes ao dia. Uma redução de amprenavir $C_{\text{mín}}$ de 17-50% e raltegravir $C_{\text{mín}}$ de 25-41% foi observada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 1400 mg/100 mg uma vez ao dia e raltegravir 400 mg duas vezes ao dia. O significado clínico dessas reduções é desconhecido.

dolutegravir:

A farmacocinética de amprenavir não foi alterada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia. AUC_(0-τ), $C_{\text{máx}}$, e C_t de dolutegravir foram reduzidos em 35%, 24%, e 49%, respectivamente, quando combinados com **Telzir**®/ritonavir. Nenhum ajuste da dose de **Telzir**® ou dolutegravir é recomendado, baseando-se nas relações de exposição-resposta observadas a partir de dados clínicos. É necessário ter precaução e recomenda-se monitorização clínica, quando essas combinações são administradas em pacientes resistentes a inibidores de integrase.

- **Antagonista do receptor CCR5**

maraviroque:

Uma redução na C_{12h} de amprenavir de 36% foi observada após a coadministração de fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia com maraviroque 300 mg duas vezes ao dia. Uma redução na C_{24h} de amprenavir de 15% foi observada após a coadministração de fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg uma vez ao dia com maraviroque 300 mg uma vez ao dia. Estudos clínicos mostraram a comparação de eficácia entre fosamprenavir/ritonavir com maraviroque 150 mg duas vezes ao dia e outro reforçado com inibidor de protease com maraviroque 150 mg duas vezes ao dia. Quando se administra maraviroque com fosamprenavir/ritonavir, sua exposição aumenta aproximadamente 2 vezes. Se fosamprenavir/ritonavir é coadministrado com maraviroque, a dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de doses é necessário para fosamprenavir com ritonavir.

Produtos Medicinais anti-hepatite C

telaprevir:

A administração concomitante de **Telzir**® com ritonavir e telaprevir resulta numa redução estável na exposição de amprenavir e telaprevir. O mecanismo da interação é desconhecido. A administração concomitante de **Telzir**® com ritonavir e telaprevir não é recomendada.

Antibióticos/antifúngicos

claritromicina:

O ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de claritromicina. A redução da dose de claritromicina deve ser considerada quando esta é coadministrada com fosamprenavir e ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

eritromicina:

Nenhum estudo farmacocinético foi conduzido com **Telzir**® em combinação com eritromicina. No entanto, os níveis plasmáticos dos dois produtos medicinais podem ser aumentados com a coadministração.

cetoconazol/itraconazol:

O amprenavir e o ritonavir aumentam as concentrações plasmáticas de cetoconazol e prevê-se que aumentem as concentrações de itraconazol. Doses altas de cetoconazol e itraconazol (acima de 200 mg/dia) não são recomendadas para coadministração com fosamprenavir e ritonavir sem que se avalie a relação risco/benefício e o aumento do monitoramento dos eventos adversos devido ao cetoconazol e itraconazol.

rifampicina:

A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4. A administração concomitante com amprenavir resultou em redução da C_{min} e da AUC de amprenavir em 92% e 82%, respectivamente. A rifampicina não pode ser usada concomitantemente com a combinação de fosamprenavir/ritonavir (ver Contraindicações).

rifabutina:

A coadministração de amprenavir com rifabutina resulta em aumento de 200% nas concentrações plasmáticas (AUC) de rifabutina e em um aumento na incidência de eventos adversos relacionados à rifabutina. Quando o ritonavir é coadministrado, pode ocorrer grande aumento nas concentrações de rifabutina. Uma redução na dose deste último fármaco de pelo menos 75% da dose recomendada é aconselhável quando coadministrado com fosamprenavir e ritonavir. Pode ser necessário reduzir ainda mais a dose (ver Advertências e Precauções).

Outros produtos medicinais

- **Antiácidos:**

A AUC e a C_{max} de amprenavir foram reduzidas em 18% e 35%, respectivamente, enquanto a C_{min} (C12) aumentou em 14%, quando uma dose única de 1400 mg de fosamprenavir foi coadministrada com uma dose única de 30 mL de suspensão de antiácido (equivalentes a 2,75 g de hidróxido de alumínio e 1,8 g de hidróxido de magnésio). Nenhum ajuste da dose para os respectivos fármacos é necessário quando são administrados concomitantemente.

- **Antagonista dos receptores H_2 de histamina:**

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante de antagonistas dos receptores H_2 de histamina (por exemplo, ranitidina e cimetidina). A administração concomitante de ranitidina (dose única de 300 mg) com fosamprenavir (dose única de 1400 mg) diminuiu a AUC plasmática de amprenavir em 30% e a C_{max} em 51%, enquanto a C_{min} (C12) de amprenavir permaneceu inalterada. Nenhum ajuste da dose para os respectivos produtos medicinais é necessário quando administrados concomitantemente.

- **Inibidores de bombas de prótons:**

A coadministração de esomeprazol (20 mg uma vez ao dia) com fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) por 14 dias não altera a AUC plasmática, a C_{max} ou a C_{min} do amprenavir, assim como não altera a AUC plasmática ou a C_{max} do esomeprazol, com retardo de uma hora no t_{max} . Nenhum ajuste na dose para os respectivos fármacos é necessário quando administrados concomitantemente.

Para algumas substâncias que podem causar reações adversas graves ou que representem risco à vida, tais como amiodarona, quinidina, lidocaína (por via sistêmica), antidepressivos tricíclicos e varfarina (monitorar INR), o monitoramento das concentrações plasmáticas está disponível. Para esses produtos medicinais, o monitoramento das concentrações pode reduzir o potencial para problemas de segurança com o uso concomitante de fosamprenavir e ritonavir

- **Agentes anticonvulsivantes:**

fenitoína:

A AUC e a C_{min} de amprenavir tiveram aumento de 20% e 19%, respectivamente, sem alteração da C_{max} quando **Telzir**® (700 mg duas vezes ao dia) mais ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) foram administrados concomitantemente com fenitoína (300 mg uma vez ao dia). A AUC, C_{max} e C_{min} da fenitoína apresentaram diminuições de 22%, 20% e 29%, respectivamente. Dessa forma, se **Telzir**® mais ritonavir forem administrados em combinação com fenitoína, não se faz necessária nenhuma alteração no esquema de dosagem de **Telzir**®/ritonavir. Entretanto, recomenda-se o monitoramento das concentrações plasmáticas da fenitoína e o respectivo aumento de dose, conforme o caso. O esquema **Telzir**®/ritonavir uma vez ao dia não foi estudado.

Outros anticonvulsivantes:

A administração concomitante de outros agentes anticonvulsivantes conhecidos como indutores enzimáticos (fenobarbital, carbamazepina) não foi estudada, porém pode levar a uma redução nas concentrações plasmáticas de amprenavir.

- **Benzodiazepínicos:**

alprazolam, clorazepato, diazepam e flurazepam – as concentrações séricas podem ser aumentadas, o que pode aumentar sua atividade (ver Contraindicações).

- **Bloqueadores dos canais de cálcio:**

anlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino e verapamil – as concentrações séricas desses medicamentos podem ser aumentadas, o que pode aumentar sua atividade e toxicidade.

- **dexametasona:**

Pode induzir a CYP3A4 e reduzir as concentrações plasmáticas de amprenavir.

- **Inibidores de PDE 5:**

Com base nos dados para ritonavir e outros inibidores da protease, prevê-se que as concentrações plasmáticas de inibidores de PDE5 (por exemplo, sildenafil) aumentem substancialmente com a coadministração com fosamprenavir e ritonavir. Isso pode resultar em aumento na

incidência de eventos adversos associados com inibidores de PDE5. O uso concomitante de inibidores de PDE 5 para o tratamento da disfunção erétil ou hipertensão arterial pulmonar não é recomendado (ver Advertências e Precauções). O uso de **Telzir**® é contraindicado em pacientes sob tratamento com sildenafila para hipertensão arterial pulmonar (ver Contraindicações).

- **propionato de fluticasona (interação com ritonavir):**

Em estudos clínicos nos quais ritonavir cápsulas de 100 mg foi coadministrado, duas vezes ao dia, com 200 microgramas de propionato de fluticasona intranasal (uma vez ao dia) por sete dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol apresentaram decréscimo de aproximadamente 86%. Riscos maiores de efeitos sistêmicos são esperados quando o propionato de fluticasona é administrado por via inalatória oral.

Efeitos corticosteroides sistêmicos, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, têm sido relatados em pacientes fazendo uso de ritonavir e propionato de fluticasona inalatório ou intranasal. Essa interação também é esperada com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A (ver Advertências e Precauções).

Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente justifique o risco de efeitos corticosteroides sistêmicos.

- **halofantrina:**

As concentrações plasmáticas da halofantrina podem ser aumentadas quando coadministrada com fosamprenavir e ritonavir, o que pode resultar em eventos adversos associados com a halofantrina, como arritmia cardíaca. O uso concomitante não é recomendado (ver Advertências e Precauções).

- **Inibidores de redutase HMG-CoA:**

Prevê-se que os inibidores de redutase HMG-CoA altamente dependentes da CYP3A4 para o metabolismo, tais como lovastatina e sinvastatina, tenham concentrações plasmáticas significativamente aumentadas com a coadministração com fosamprenavir e ritonavir. Como as concentrações aumentadas dos inibidores de redutase HMG-CoA podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a combinação desses fármacos com fosamprenavir e ritonavir não é recomendada. A $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ da atorvastatina aumentaram em 184%, 153% e 73% respectivamente quando a atorvastatina (10 mg uma vez ao dia por quatro dias) foi administrada com fosamprenavir/ritonavir (700 mg/100 mg duas vezes ao dia, por duas semanas). A $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ de amprenavir permaneceram inalteradas.

Quando utilizada com fosamprenavir e ritonavir, atorvastatina em doses não superiores que 20 mg/dia deve ser administrada com monitoração cuidadosa para sua toxicidade. O metabolismo de pravastatina e fluvastatina não é dependente da CYP3A4 e não são previstas interações com inibidores da protease. Se o tratamento com um inibidor de redutase HMG-CoA for indicado, a pravastatina ou a fluvastatina são recomendadas (ver Advertências e Precauções).

- **Imunossupressores:**

As concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimo podem ser aumentadas quando coadministrados com fosamprenavir e ritonavir. Portanto, um monitoramento frequente da concentração terapêutica é recomendado até que os níveis estejam estabilizados.

- **metadona:**

A coadministração de **Telzir**® 700 mg e ritonavir 100 mg duas vezes ao dia com metadona uma vez ao dia (≤ 200 mg) durante 14 dias reduziu a $AUC_{(0-7)}$ e a $C_{máx}$ do enantiômero ativo da R-metadona em 18% e 21%, respectivamente. A fração livre da R-metadona aumentou com duas horas (12,4% vs. 8,5%) e com seis horas (11,5% vs. 9,3%), porém as concentrações plasmáticas da R-metadona (ativa) livre com duas e seis horas não foram alteradas de forma significativa. Com base na comparação histórica, a metadona não parece alterar os parâmetros farmacocinéticos de amprenavir no plasma. Com base nesses dados, não se faz necessário nenhum ajuste de dose quando **Telzir**® mais ritonavir são coadministrados com metadona.

- **paroxetina:**

A coadministração com fosamprenavir e ritonavir pode diminuir, significativamente, a concentração plasmática de paroxetina. Qualquer ajuste na dose de paroxetina deve ser direcionado pelo efeito clínico (tolerância e eficácia).

- **Esteroides:**

A coadministração de **Telzir**®/ritonavir (700 mg/100 mg, duas vezes ao dia), com etinilestradiol (EE) 0,035 mg/noretisterona (NE) 0,5 mg uma vez ao dia provoca diminuição da $AUC_{(0-7)}$ plasmática e da $C_{máx}$ de EE em 37% e 28%, respectivamente. Da mesma forma, também leva ao decréscimo da $AUC_{(0-7)}$ plasmática, $C_{máx}$ e C_{τ} de NE em 34%, 38% e 26%, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos de amprenavir plasmáticos no estado de equilíbrio não foram significativamente afetados pela administração concomitante com esta associação. Entretanto, os valores da $AUC_{(0-7)}$ e da $C_{máx}$ para o ritonavir foram 45% e 63% maiores, respectivamente, quando comparados a estudos anteriores realizados com mulheres usando **Telzir**®/ritonavir somente. Além da exposição diminuída a contraceptivos hormonais, o uso concomitante de **Telzir**®/ritonavir e etinilestradiol + noretisterona resultou em aumento significativo da transaminase hepática em alguns indivíduos saudáveis. Desse modo, métodos de contracepção não-hormonais são recomendados para mulheres em idade fértil (ver Advertências e Precauções).

- **Erva de São João:**

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante da preparação de erva de São João (*Hypericum perforatum*) (ver Advertências e Precauções).

Agentes antineoplásicos:

Quando agentes antineoplásicos metabolizados pela CYP3A (por exemplo, dasatinibe, nilotinibe, ibrutinibe, vimblastina e everolimo) são coadministrados com fosamprenavir com/sem ritonavir, as concentrações plasmáticas destes medicamentos antineoplásicos e o risco de eventos adversos associados a esses agentes antineoplásicos podem aumentar. Em caso de administração concomitante com agentes antineoplásicos metabolizados pela CYP3A, consultar a bula desses medicamentos.

Antipsicóticos



- **quetiapina:**

É esperado que a concentração de quetiapina aumente, devido à inibição da CYP3A pelo fosamprenavir. A administração concomitante de fosamprenavir e quetiapina é contraindicada, pois pode ocorrer aumento da toxicidade relacionada à quetiapina. O aumento da concentração plasmática da quetiapina pode levar ao coma.

- **lurasidona**

A coadministração de fosamprenavir/ritonavir com lurasidona é contraindicada devido ao potencial de reações graves e/ou de risco à vida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Telzir® deve ser mantido na embalagem original e em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. O prazo de validade de Telzir® comprimidos 700 mg é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimidos revestidos, de cor rosa, formato de cápsula, biconvexos e gravados com 'GX LL7' em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Um médico experiente no tratamento da infecção por HIV deve iniciar o tratamento.

Todos os esquemas devem ser administrados em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A administração uma vez ao dia de Telzir® + ritonavir não é recomendada em pacientes já submetidos a tratamento anterior com inibidores da protease.

Não é recomendada a combinação de Telzir® com ritonavir em doses maiores que as habituais (ver Advertências e Precauções). As doses recomendadas de Telzir® + ritonavir são descritas a seguir.

Telzir® é administrado por via oral.

Adultos (a partir de 18 anos de idade)

Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Telzir® está também disponível como suspensão oral para uso em adultos incapazes de engolir comprimidos.

Pacientes não submetidos a tratamento anterior:

- Telzir® 1400 mg uma vez ao dia + ritonavir 100 mg uma vez ao dia, OU
- Telzir® 700 mg duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia.

Pacientes já submetidos a tratamento com inibidores da protease:

- Telzir® 700 mg duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia.

Bebês, crianças e adolescentes (de 4 semanas a 17 anos de idade)

Telzir® com ritonavir só devem ser administrado a bebês nascidos após 38 semanas ou mais de gestação e que tenham atingido idade pós-natal de 28 dias.

Telzir® em suspensão oral é a opção recomendada para uma dosagem mais precisa para crianças com base no peso corporal.

O esquema de dosagem com comprimidos de Telzir® 700mg duas vezes ao dia, usado em adultos, associado a 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia (para pacientes nunca antes tratados ou já tratados com inibidores de protease), pode ser usado em crianças (a partir de 6 anos de idade) e adolescentes, desde que tenham peso mínimo de 39 kg e que consigam engolir o comprimido inteiro. Ritonavir em cápsulas de 100 mg pode ser usado em crianças e adolescentes tratados com Telzir® suspensão oral com peso mínimo de 33 kg e que consigam engolir a cápsula inteira.

Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Crianças (abaixo de 4 semanas de idade)

A segurança e a eficácia do Telzir® associado a ritonavir ainda não foram determinados nesta população de pacientes.

Idosos

A farmacocinética de Telzir® em combinação com ritonavir não foi estudada em pacientes com mais de 65 anos de idade (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste inicial da dose de Telzir® é considerado necessário em pacientes com insuficiência renal (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

O fosamprenavir é convertido para amprenavir em seres humanos. A principal via de eliminação de amprenavir e ritonavir é o metabolismo hepático.

Para adultos com insuficiência hepática leve (pontuação de *Child-Pugh*: 5-6): Telzir® deve ser usado com cautela em uma dose reduzida de 700 mg de Telzir® duas vezes ao dia associado a 100 mg de ritonavir uma vez ao dia.



Para adultos com insuficiência hepática moderada (pontuação de *Child-Pugh*: 7-9): **Telzir®** deve ser usado com cautela em uma dose reduzida de 450 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia associado a 100 mg de ritonavir uma vez ao dia. Considerando que não é possível conseguir esta última dose de **Telzir®** usando a formulação em comprimidos, estes pacientes devem ser tratados com **Telzir®** suspensão oral.

Para adultos com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh*: 10-15): **Telzir®** deve ser usado com cautela e com dose reduzida de 300 mg duas vezes ao dia com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia. Para se conseguir esta redução de dose, deve-se utilizar **Telzir®** suspensão oral.

Mesmo com esses ajustes de doses para adultos com insuficiência hepática, alguns indivíduos podem apresentar concentrações plasmáticas maiores que as previstas de amprevir e ritonavir, devido a variabilidade entre pacientes. Portanto, exames laboratoriais apropriados para avaliar a função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento (ver Advertências e Precauções).

Não se pode fazer nenhuma recomendação de dose para crianças (de 4 semanas até 12 anos de idade) e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com insuficiência hepática.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de **Telzir®** em combinação com ritonavir foi estudada em adultos em estudos clínicos controlados (n= 534), em combinação com vários outros agentes antirretrovirais. Os efeitos indesejáveis relatados com mais frequência (> 5% dos indivíduos adultos tratados) foram eventos gastrointestinais (náusea, diarreia, dor abdominal e vômito) e dor de cabeça. A maioria dos efeitos indesejáveis relacionados à associação **Telzir®**/ritonavir foi de intensidade leve a moderada, aparecendo no início da terapia e raramente limitando o tratamento. Para muitos desses eventos, não está claro se estão relacionados à combinação **Telzir®**/ritonavir, ao tratamento concomitante usado no controle da infecção por HIV ou à doença.

A maioria dos eventos adversos abaixo ocorreram em dois grandes estudos clínicos em adultos. Estão incluídos os eventos adversos clínicos mais frequentemente relatados em relação às medicações do estudo, de intensidade pelo menos moderada (Grau 2 ou acima) e que ocorreram em pelo menos 2% dos indivíduos tratados com a associação **Telzir®**/ritonavir.

Reações muito comuns (>1/10): hipercolesterolemia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- hipertrigliceridemia (ver Advertências e Precauções);
- cefaleia;
- parestesia oral;
- diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência;
- fadiga;

- *rash* - Durante o tratamento podem ocorrer erupções cutâneas eritematosas ou máculo-papulares, com ou sem prurido. A maioria dos casos de *rash* geralmente se resolve espontaneamente, sem necessidade de descontinuação do tratamento com a associação de **Telzir®**/ritonavir. O tratamento com **Telzir®**/ritonavir associados deve ser suspenso definitivamente no caso de *rash* grave ou no caso de *rash* de intensidade leve ou moderada associado a sinais sistêmicos ou de mucosite (ver Advertências e Precauções).

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): infarto do miocárdio, cálculo renal.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): Síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

O perfil de eventos adversos foi similar tanto em estudos envolvendo pacientes não submetidos a antirretrovirais anteriormente (APV30002, n=322) quanto com pacientes já tratados com IP (uma ou duas vezes ao dia, APV30003 n=105 e n=107, respectivamente), com exceção de flatulência, que ocorreu numa frequência $\geq 2\%$ no estudo APV30003 (indivíduos tratados com IP, fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia).

Em pacientes não submetidos a antirretrovirais anteriormente (APV30002) recebendo **Telzir®**/ritonavir em combinação com abacavir e lamivudina, foi comumente relatada hipersensibilidade ao tratamento. Todos os casos foram relatados como possivelmente relacionados ao abacavir. Nos casos de relatos de hipersensibilidade ao tratamento, o abacavir foi descontinuado e substituído por antirretrovirais alternativos. Apenas alguns pacientes deixaram o estudo devido a esses eventos.

Em alguns pacientes, um aumento de gordura corporal (lipohipertrofia) foi relatado com esquemas de antirretrovirais contendo um inibidor da protease. Anormalidades metabólicas, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência insulínica e hiperglicemia, também foram relatadas com esquemas contendo inibidores da protease.

O aparecimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbações de diabetes *mellitus* pré-existente foram relatados em pacientes recebendo antirretrovirais inibidores da protease (ver Advertências e Precauções).

Aumento de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise foram relatados com inibidores da protease, mais especificamente em associação com análogos nucleosídeos.

Houve relatos de aumento do sangramento espontâneo em pacientes hemofílicos recebendo antirretrovirais inibidores da protease (ver Advertências e Precauções).

As anormalidades laboratoriais (Grau 3 ou 4) potencialmente relacionadas com **Telzir®** em combinação com ritonavir e relatadas em 2% ou mais dos indivíduos adultos incluem: aumento de ALT (8%, APV30002; 5%, APV30003); AST (6%, APV30002; 4%, APV30003); lipase sérica (6%, APV30002; 4%, APV30003) e triglicérides (6%, APV30002; 6%, APV30003).

Pacientes pediátricos: o perfil de segurança de **Telzir®** em associação a ritonavir em pacientes pediátricos baseia-se em dados de segurança integrados de dois estudos [APV29005 (dados de 24 semanas) e APV20003 (dados de 168 semanas)] em que 158 indivíduos com idades de 2 a 18 anos de idade vivendo com HIV-1 foram tratados com **Telzir®** associado a ritonavir com tratamento de base com inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa e dados de segurança de um terceiro estudo [APV20002 (dados de 24 semanas)], no qual 59 pacientes vivendo com HIV-1, com idades de 4 semanas a < 2 anos de idade, receberam **Telzir®** com ritonavir e tratamento de base com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) (desses, 5 receberam apenas doses únicas de **Telzir®** com ou sem ritonavir) (ver Resultados de Eficácia). Dados de 48 semanas dos estudos APV29005 e APV29002 não mostraram impacto na segurança.

O perfil de segurança global de **Telzir®** associado a ritonavir em pacientes pediátricos foi comparável ao observado em estudos clínicos com adultos.



Vômitos ocorreram com maior frequência entre os pacientes pediátricos, particularmente naqueles que receberam **Telzir®** em monoterapia. A maioria dos casos foram leves, mas, em um pequeno número de pacientes, o vômito levou à interrupção do tratamento com fosamprenavir.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para **Telzir®**. Não se sabe se a diálise peritoneal ou a hemodiálise podem eliminar o amprenavir (ver Advertências e Precauções). Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser monitorados para verificação de evidências de toxicidade (ver Reações Adversas) e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0248

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ N° 16435

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ- Ware – Inglaterra

Embalado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ- Ware – Inglaterra
ou
Glaxo Wellcome S.A.
Avda. de Extremadura, 3-09400 - Aranda De Duero (Burgos), Espanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1545_telzir_com_rev_GDS29_IPI23



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/01/2021.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
05/08/2013	0640276/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	0640276/13-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2013	<u>VPS</u> Dizeres legais – Farmacêutico Responsável Interações Medicamentosas <u>VP</u> Dizeres legais – Farmacêutico Respon	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
06/03/2014	0162063/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0162063/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	<u>VPS</u> Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas <u>VP</u> Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Apresentação: alinhar a denominação genérica dos excipientes à DCB.	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
01/08/2014	0626215/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0626215/14-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	<u>VPS</u> Interações Medicamentosas <u>VP</u> O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
19/05/2015	0440222/15-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2012	0652125/12-8	1617 – MEDICAMENTO NOVO – Ampliação de Uso	20/04/2015	<u>VPS</u> Identificação do Medicamento Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas <u>VP</u> Identificação do Medicamento Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos

17/07/2015	0632178150	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2015	0632178150	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2015	<u>VPS</u> Advertências e Precauções Interações Medicamentosas <u>VP</u> O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
26/08/2015	0760377/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2015	0760377/15-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2015	<u>VPS</u> Cuidados de Armazenamento do Medicamento <u>VP</u> Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
19/07/2016	2103603/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2016	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2016	<u>VPS</u> Identificação do Medicamento Advertências e Precauções Reações Adversas <u>VP</u> Identificação do Medicamento O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
23/09/2016	2315489/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2016	2315489/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2016	<u>VPS</u> Dizeres legais <u>VP</u> Dizeres legais	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
22/05/2017	0962965/17-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	0962965/17-3	-10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	<u>VPS</u> Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Reações Adversas <u>VP</u> O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos
10/08/2018	0790598/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2018	0790598/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2018	<u>VPS</u> Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas <u>VP</u> Quando não devo usar este medicamento?	VP e VPS	700 mg com rev fr plas opc x 60 50 mg/ml sus or ct fr plas opc 225 ml + ser dos

							O que devo saber antes de usar este medicamento?		
14/01/2021	0177736/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2021	0177736/21-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2021	<p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas - Dizeres legais 	VP e VPS	<p>700 MG COM REV FR PLAS OPC X 60</p> <p>50 MG/ML SUS OR CT FR PLAS OPC 225 ML + SER DOS</p>
02/06/2021	Gerado após submissão	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/05/2021	1744521/21-3	11005 - RDC 73/2016-NOVO -Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/05/2021	<p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dizeres legais <p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dizeres legais 	VP e VPS	<p>50 MG/ML SUS OR CT FR PLAS OPC 225 ML + SER DOS</p>

Telzir[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão oral

50 mg/mL

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Telzir®

fosamprenavir cálcico

APRESENTAÇÃO

Telzir® é apresentado na forma de suspensão oral que contém 50 mg/mL de fosamprenavir (como fosamprenavir cálcico) e é acondicionado em embalagem contendo um frasco de 225 mL e uma seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 4 SEMANAS)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de Telzir® contém:

fosamprenavir.....50 mg

(equivalentes a 61,0 mg de fosamprenavir cálcico)

excipientes* q.s.p..... 1 mL

*propilenoglicol, hipromelose, sucralose, metilparabeno, propilparabeno, polissorbato 80, cloreto de cálcio di-hidratado, sabor artificial de uva, sabor natural de menta e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Telzir®, em combinação com baixas doses de ritonavir, é indicado para o tratamento de pacientes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) para uso combinado com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo SOLO, o uso de Telzir® 1400 mg + ritonavir 200 mg uma vez ao dia, associado a abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, por 48 semanas, em pacientes sem tratamento prévio para o HIV, foi capaz de reduzir a carga viral de HIV-1 RNA a < 400 cópias/mL em 69% e a < 50 cópias/mL em 55% dos pacientes. A contagem de células CD4+ teve aumento mediano de 203 células/mL. Os resultados obtidos foram independentes da contagem basal de CD4+ e da carga viral basal. No mesmo estudo, o grupo comparativo fez uso de nelfinavir 1250 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia. A redução da carga viral de HIV-1 RNA para < 400 cópias/mL ocorreu em 68% e para < 50 cópias/mL em 53% dos pacientes. A contagem de células CD4+ teve aumento mediano de 207 células/mL.¹

o estudo KLEAN, pacientes sem tratamento prévio para a infecção pelo HIV que fizeram uso de Telzir® 700 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, por 48 semanas, associados a dois ITRNs, duas vezes ao dia, tiveram reduzida a carga viral de HIV-1 RNA para < de 400 cópias/mL (73%) e para < 50 cópias/mL (66%). Telzir® demonstrou ser não inferior à combinação lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg também associada a dois ITRNs, que reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 400 cópias/mL em 71% e para < 50 cópias/mL em 65% dos pacientes.²

Em pacientes com tratamento prévio com inibidores de protease, Telzir® 700 mg + ritonavir 100 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, por 24 semanas, reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 50 cópias/mL (1,7 log₁₀) em 42% dos pacientes e se mostrou não inferior à combinação lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg + abacavir 300 mg + lamivudina 150 mg duas vezes ao dia, que reduziu a carga viral de HIV-1 RNA para < 50 cópias/mL (1,7 log₁₀) em 40% dos pacientes.³

1 - GATHE, J.C. et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS, 18(11): 1529–1537, 2004.

2 - ERON, J. et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 368(9534): 476-82, 2006.

3 - ARVIEUX, C. et al. Amprenavir or Fosamprenavir plus Ritonavir in HIV Infection Pharmacology, Efficacy and Tolerability Profile. Drugs, 65(5): 633-659, 2005.

Pacientes Pediátricos

Avaliou-se a segurança, o perfil farmacocinético e a resposta virológica de Telzir® em pacientes pediátricos de 4 semanas a 18 anos de idade. O uso de Telzir® nesta população está corroborado pelas evidências de estudos bem controlados de Telzir® em adultos com dados adicionais de dois estudos abertos de Telzir® em pacientes pediátricos e dados de segurança de suporte de um terceiro estudo. Não há dados disponíveis para pacientes pediátricos com menos de 4 semanas de idade.

O estudo APV29005 avaliou esquemas de dosagem duas vezes ao dia de Telzir® associado a ritonavir, enquanto outro (APV20003) avaliou a dosagem de Telzir® associado a ritonavir uma vez ao dia. Os dois estudos incluíram outros agentes antirretrovirais. Foram determinadas as doses e as formulações (Telzir® em comprimidos ou suspensão oral, ritonavir em cápsulas ou solução oral) em função do peso e idade do paciente.

Os dois estudos principais, APV29005 (Telzir® com ou sem ritonavir) e APV20002 (Telzir® com ritonavir), avaliaram esquemas posológicos de duas vezes ao dia em combinação com outros agentes antirretrovirais. O terceiro estudo, APV20003, avaliou a administração uma vez ao dia de Telzir® com ritonavir e forneceu dados de segurança adicionais. Foram determinadas as doses e as formulações (Telzir® em comprimidos ou suspensão oral, ritonavir em cápsulas ou solução oral) em função do peso e idade do paciente.

De 109 pacientes no estudo APV29005, 20 pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease (18 dos quais não submetidos a tratamento anterior) receberam fosamprenavir sem ritonavir, e 49 pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease (23 dos quais não submetidos a tratamento anterior) e 40 pacientes submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease receberam fosamprenavir com ritonavir. No estudo APV20002, 49 pacientes não haviam recebido tratamento anterior com inibidores de protease e 5 haviam sido tratados anteriormente com esses fármacos.

No estudo APV29005, 65% das crianças com 2 a < 6 anos de idade em tratamento com fosamprenavir sem ritonavir atingiram RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL na semana 24 e 60% na semana 48.

No estudo APV29005, 71% dos pacientes não submetidos a tratamento anterior com inibidores de protease e 55% dos que haviam sido tratados anteriormente com inibidores de protease entre crianças de 2 a 18 anos em tratamento com fosamprenavir e ritonavir atingiram RNA de HIV-1 de < 400 cópias/mL na semana 24 (total de 64%). Na semana 48, esses valores foram 73% e 48% (e globalmente 62%), respectivamente.

No estudo APV20002, 72% das crianças < 2 anos de idade, a maioria das quais não submetidas a tratamento anterior com inibidores de protease, atingiram RNA de HIV-1 de < 400 cópias/mL na semana 24 e 65% na semana 48.

Na semana 24, no estudo APV29005, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 350 células/mm³ em crianças não submetidas a tratamento anterior com inibidores de protease, com idades de 2 a < 6 anos, em tratamento com fosamprenavir sem ritonavir. Em crianças de 2 a 18 anos em tratamento com fosamprenavir com ritonavir, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 184 células/mm³ no grupo não submetido a tratamento anterior com inibidores de protease, e de 150 células/mm³ no grupo já tratado anteriormente com inibidores de protease. Na semana 48, esses valores foram 340, 217 e 180 células/mm³, respectivamente.

Na semana 24, no estudo APV20002, o aumento mediano na contagem de células CD4+ foi de 400 células/mm³ em bebês de 4 semanas a < 6 meses de idade, e de 278 células/mm³ em bebês de 6 meses a < 2 anos. Na semana 48, esses valores foram 210 e 348 células/mm³, respectivamente.

Gravidez

O fosamprenavir foi avaliado no Antiretroviral Pregnancy Registry em 162 mulheres durante a gravidez e no pós-parto. Houve 146 bebês nascidos com vida, 125 exposições durante o primeiro trimestre e 36 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, sendo 4 deficiências congênicas reportadas em bebês nascidos com vida. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e o uso seguro de fosamprenavir na gravidez humana não foi estabelecido.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O fosamprenavir é uma pró-droga de amprenavir. É o sal monocálcico do éster de fosfato de amprenavir, sendo hidrolisado para fosfato inorgânico e para o metabólito ativo, amprenavir, a medida que é absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é um inibidor competitivo não-peptídico da protease de HIV. O fármaco bloqueia a capacidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias para a replicação viral. O fosamprenavir demonstrou ter pouca ou nenhuma atividade antiviral ou propriedades de inibição de enzimas *in vitro*. Considera-se que qualquer inibição observada com fosamprenavir nesses estudos é causada por quantidades mínimas de amprenavir.

Mecanismo de ação

O fosamprenavir requer metabolismo *in vivo* para gerar o componente ativo, amprenavir. Na ausência de metabolismo *in vivo*, o fosamprenavir tem atividade insignificante em ensaios enzimáticos e antivirais *in vitro*. Portanto, esses ensaios são conduzidos usando-se amprenavir, um inibidor competitivo da protease de HIV. Ele bloqueia a capacidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias para a replicação viral.

O amprenavir é um inibidor potente e seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. Em cenários experimentais isolados, a sinergia foi demonstrada *in vitro* em combinação com análogos de nucleosídeos, incluindo didanosina, zidovudina, abacavir e o inibidor da protease saquinavir. O composto demonstrou ter efeito aditivo em combinação com indinavir, ritonavir e nelfinavir.

A coadministração de ritonavir com fosamprenavir (100 mg/700 mg duas vezes ao dia ou 200 mg/1400 mg uma vez ao dia) aumenta a AUC plasmática de amprenavir em aproximadamente duas vezes, e a C_{7,ss} em quatro a seis vezes, em comparação com os valores obtidos quando o fosamprenavir (1400 mg duas vezes ao dia) é administrado sem o ritonavir. Ambos os esquemas de combinação de fosamprenavir/ritonavir (700 mg/100 mg duas vezes ao dia e 1400 mg/200 mg uma vez ao dia) mantêm as concentrações plasmáticas de amprenavir acima dos valores IC₅₀ médios contra o HIV, tanto para pacientes não previamente tratados (média da IC₅₀ ajustada de ligação a proteínas = 0,146 µg/mL) quanto para pacientes já intensamente experimentados em inibidores de proteases (média da IC₅₀ ajustada de ligação a proteínas = 0,90 µg/mL).

Resistência *in vitro*

Experimentos de passagem serial demonstraram que a mutação I50V da protease é fundamental para o desenvolvimento de resistência ao amprenavir *in vitro*, com a variante tríplice I50V+M46I/L+I47V resultando em aumento superior a 10 vezes da IC₅₀ para o amprenavir. Esse perfil de resistência de mutação tríplice não foi observado com outros inibidores da protease, seja em estudos *in vitro*, seja no ambiente clínico. As variantes resistentes *in vitro* a amprenavir permaneceram suscetíveis ao saquinavir, indinavir e nelfinavir, mas mostraram redução de 3 a 5 vezes na suscetibilidade ao ritonavir. O mutante tríplice I50V+M46I/L+I47V foi instável durante a passagem *in vitro* na presença do saquinavir, com perda da mutação I47V. O desenvolvimento de resistência ao saquinavir resultou em nova sensibilização ao amprenavir. A passagem do mutante tríplice pelo indinavir, nelfinavir ou ritonavir resultou na seleção de mutações adicionais de protease, levando a dupla resistência. A mutação I84V, observada transitóriamente *in vitro*, foi raramente selecionada durante o tratamento com o amprenavir. Dados recentes adicionais de experimentos de passagem *in vitro* também identificaram a seleção pelo amprenavir das mutações de protease I54M e V32I+I47V.

Resistência *in vivo*: adultos não expostos anteriormente a inibidores da protease

O perfil de resistência observado com o amprenavir na prática clínica é diferente daquele observado com outros inibidores da protease. De maneira consistente com os primeiros experimentos *in vitro*, o desenvolvimento de resistência ao amprenavir durante o tratamento, em muitos casos, está associado à mutação I50V. No entanto, constatou-se que os três mecanismos alternativos observados durante experimentos de passagem *in vitro* também resultaram no desenvolvimento de resistência durante o uso do amprenavir na clínica. O desenvolvimento de resistência ao amprenavir durante o tratamento pode envolver as mutações I50V ou I54L/M ou V32I+I47V ou, raramente, I84V. Cada um dos quatro padrões genéticos pode ser acompanhado por mutações secundárias adicionais, principalmente M46I/L, e produzir vírus com suscetibilidade reduzida ao amprenavir e certa resistência cruzada ao ritonavir. Mas a suscetibilidade aos fármacos indinavir, nelfinavir e saquinavir é mantida.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

A tabela a seguir resume as mutações associadas com o desenvolvimento de redução de suscetibilidade fenotípica ao amprenavir em indivíduos tratados com este fármaco.

Mutações de protease adquiridas com o tratamento contendo amprenavir relacionadas à redução da suscetibilidade fenotípica ao amprenavir:						
I50 V	ou	I54L/M	ou	I84V	ou	V32I com I47V

Em indivíduos não submetidos a tratamento anterior, foram observadas diferenças significativas entre os que receberam a combinação fosamprenavir/ritonavir, os que receberam fosamprenavir sem ritonavir e aqueles que receberam nelfinavir, com relação ao aparecimento de resistência aos fármacos inibidores de protease (IP) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN).

Não houve evidências (0%) de seleção por fosamprenavir/ritonavir das mutações de proteases (PRO) primárias ou secundárias associadas ao desenvolvimento de resistência a amprenavir ou ritonavir, no estudo APV30002 em indivíduos não submetidos a tratamento anterior com antirretrovirais, durante 48 semanas.

Por outro lado, na população viral do estudo APV30002, que adquiriu as mutações PRO primárias D30N ou L90M, a proporção de resistência ao nelfinavir entre os indivíduos tratados com este fármaco foi de 31% (17/54). Houve diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação à seleção de mutações PRO primárias ou secundárias ($p < 0,001$).

A resistência a ITRN resultante do tratamento foi significativamente menos frequente entre indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir (4/32, 13%) em comparação com os participantes tratados com nelfinavir (31/54, 57%) ($p < 0,001$).

A incidência de mutações de PRO resultantes do tratamento associadas à resistência ao amprenavir foi significativamente mais baixa em indivíduos que receberam fosamprenavir/ritonavir uma vez ao dia (0%), em comparação com fosamprenavir duas vezes ao dia sem ritonavir (17%).

O aparecimento de resistência a ITRN resultante do tratamento também foi significativamente menos frequente em indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir em comparação com fosamprenavir como monoterapia (4/32, 13% vs. 16/29, 55%).

Embora a seleção de mutações de protease não tenha sido observada em indivíduos não submetidos a tratamento anterior com terapia antirretroviral (TARV) no estudo APV30002 e que receberam fosamprenavir reforçado com ritonavir em dose baixa durante 48 semanas, presume-se, caso o fosamprenavir resulte na seleção de mutações, que estas sejam as mesmas selecionadas pelo amprenavir (I50V, I54L/M, V32I+/-I47V ou I84V).

No estudo APV30001, em indivíduos não submetidos a tratamento antirretroviral (TARV), as seguintes mutações foram observadas com fosamprenavir sem o reforço de ritonavir em dose baixa: I54L/M, V32I+I47V e M46L.

Resistência *in vivo*: indivíduos expostos a inibidores da protease

Muitas variantes de IP-resistentes *in vitro*, assim como 322 de 433 (74%) variantes clínicas de IP-resistentes a múltiplos inibidores de protease, foram suscetíveis ao amprenavir. A principal mutação de protease associada com resistência cruzada ao amprenavir após tratamento ineficiente com outros inibidores de protease foi I84V, em particular quando as mutações L10I/V/F estavam presentes.

Em uma população exposta a IP, não se pode afirmar que as mutações que surjam durante a terapia sejam sempre atribuíveis ao esquema do estudo. Existe a possibilidade de as mutações estarem presentes ou armazenadas como uma minoria de espécies após um esquema prévio de IP e que o início de esquemas subsequentes resultem no seu reaparecimento, em particular nas semanas iniciais após a introdução do esquema. Entretanto, mutações que surgiram após a oitava semana com fosamprenavir/ritonavir em indivíduos expostos previamente a IP no estudo APV30003 foram, de modo geral, substituições associadas ao aparecimento de resistência ao amprenavir.

Em termos de suscetibilidade fenotípica, no estudo APV30003, a comparação do valor basal indicou que a incidência de resistência cruzada fenotípica ($\geq 2,5$ vezes a resistência - VR) conferida em consequência de exposição prévia a IP, foi menor com amprenavir (amprenavir 15%, lopinavir 22%, saquinavir 25%, indinavir 30%, ritonavir 35% e nelfinavir 55%).

Análises conduzidas a fim de determinar limiares fenotípicos revelaram que as proporções em indivíduos tratados com fosamprenavir/ritonavir (com ≥ 5 vezes a resistência [VR] ao amprenavir em valores basais) que alcançaram $\geq 0,7 \log_{10}$ cópias/mL e $\geq 1,0 \log_{10}$ cópias/mL de redução do HIV-1 RNA no plasma na Semana 24 foram de 50% e 40% respectivamente, comparados com 25% e 17% para indivíduos tratados com lopinavir/ritonavir (com valor basal ≥ 5 vezes a resistência (VR) ao lopinavir). Fosamprenavir/ritonavir pode, consequentemente, oferecer resposta melhorada em comparação a lopinavir /ritonavir nos indivíduos com a resistência fenotípica aumentada. É improvável que ocorra resistência cruzada entre o amprenavir e inibidores de transcriptase reversa devido a alvos enzimáticos diferentes.

O fosamprenavir não é recomendado para uso como monoterapia, devido ao rápido aparecimento de vírus resistentes.

Pacientes pediátricos

Os estudos pediátricos APV20002 e APV29005 recrutaram 163 pacientes. Trinta e quatro pacientes tiveram insucesso virológico confirmado durante as 48 semanas de tratamento. Foram obtidos dados pareados dos vírus para determinar a resistência decorrente do tratamento de 22/34 dos pacientes. Nove desses vinte e dois pacientes com insucesso virológico confirmado tiveram vírus selecionados dos dados pareados dos vírus e obtiveram reduções na suscetibilidade ao fármaco decorrentes do tratamento.

Seis de nove pacientes receberam Telzir® /ritonavir e cinco foram experientes a tratamento, enquanto 3 de 9 eram virgens de tratamento com antirretrovirais e recebiam Telzir® sem reforço de ritonavir. A suscetibilidade a amprenavir foi selecionada em vírus de 5/9 pacientes, enquanto 6/9 adquiriram suscetibilidade reduzida a ITRNs. Mutações maiores associadas à resistência a protease surgiram em vírus de quatro pacientes com insucesso virológico inicial.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após administração oral, o fosamprenavir é rapidamente e quase completamente hidrolisado a amprenavir e fosfato inorgânico antes da circulação sistêmica. A conversão de fosamprenavir para amprenavir parece ocorrer principalmente no epitélio dos intestinos.

O metabolismo do amprenavir é inibido pelo ritonavir, por meio da inibição do CYP3A4, resultando em aumento das concentrações plasmáticas do amprenavir.

As propriedades farmacocinéticas do amprenavir após a coadministração de fosamprenavir e ritonavir têm sido avaliadas em adultos saudáveis e pacientes vivendo com HIV e nenhuma diferença relevante foi observada entre os dois grupos.

Para aumentar a palatabilidade e melhorar a adesão, no caso de crianças e adolescentes, recomenda-se administrar as doses de Telzir® suspensão oral junto com alimentos. As recomendações de dose para esta população foram baseadas em estudos pediátricos em que o Telzir® em suspensão oral foi administrado juntamente com alimentos e, portanto, levam em consideração os efeitos observados dos alimentos (ver Posologia e Modo de Usar).

Absorção

Após administração de doses orais múltiplas de fosamprenavir 1400 mg uma vez ao dia e ritonavir 200 mg uma vez ao dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido, com média geométrica (IC 95%) da concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de amprenavir, no estado de equilíbrio, de 7,24 (6,32-8,28) $\mu\text{g/mL}$, ocorrendo aproximadamente duas (0,8-5,0) horas após a administração ($t_{\text{máx}}$). A concentração plasmática geométrica ($C_{\text{mín}}$) de amprenavir no estado de equilíbrio foi de 1,45 (1,16-1,81) $\mu\text{g/mL}$ e a $\text{AUC}_{24,\text{ss}}$ foi de 69,4 (59,7-80,8) $\text{h}^*\mu\text{g/mL}$.

Após administração de doses orais múltiplas de fosamprenavir 700 mg duas vezes ao dia e ritonavir 100 mg duas vezes ao dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido, com uma média geométrica (IC 95%) de concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) no estado de equilíbrio de 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/mL}$, ocorrendo aproximadamente 1,5 (0,75-5,0) hora após a administração ($t_{\text{máx}}$). A média geométrica da concentração plasmática de amprenavir no estado de equilíbrio ($C_{\text{mín}}$) foi de 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/mL}$, e a $\text{AUC}_{24,\text{ss}}$ de 79,2 (69,0-90,6) $\text{h}^*\mu\text{g/mL}$.

Telzir® comprimidos ou suspensão oral, administrados em jejum, apresentaram valores equivalentes de AUC_{∞} plasmática de amprenavir. A suspensão oral apresentou $C_{\text{máx}}$ plasmática de amprenavir 14% maior quando comparada com os comprimidos.

A biodisponibilidade absoluta de fosamprenavir em seres humanos não foi estabelecida.

A administração de **Telzir®** suspensão oral com uma refeição rica em gorduras reduziu a AUC do amprenavir no plasma em, aproximadamente, 28%, e a $C_{\text{máx}}$, em, aproximadamente, 46%, em comparação com a administração dessa formulação em jejum. Para pacientes adultos, a suspensão oral de **Telzir®** deve ser tomada sem alimentos e com o estômago vazio. Para bebês, crianças e adolescentes, a suspensão oral de **Telzir®** deve ser tomada juntamente com alimentos. As recomendações de dose para este grupo levam em consideração os efeitos observados dos alimentos (ver Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

O volume de distribuição aparente de amprenavir após a administração de fosamprenavir é de aproximadamente 430 litros (6 litros/kg, assumindo-se um peso corporal de 70 kg), sugerindo um grande volume de distribuição, com o amprenavir penetrando livremente os tecidos além da circulação sistêmica. Esse valor diminui em aproximadamente 40% quando o fosamprenavir é coadministrado com o ritonavir, mais provavelmente devido ao aumento na biodisponibilidade de amprenavir.

O amprenavir exibe ligação a proteínas de aproximadamente 90%. O fármaco liga-se a glicoproteínas ácidas alfa1 (AAG) e albumina, mas possui afinidade mais alta com AAG.

Metabolismo

Após administração oral, o fosamprenavir é rapidamente e quase completamente hidrolisado para amprenavir e fosfato inorgânico, já que é absorvido através do epitélio intestinal. O amprenavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com menos de 1% excretados inalterados na urina. A principal via de metabolismo é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O metabolismo de amprenavir é inibido pelo ritonavir, via inibição de CYP3A4, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de amprenavir. O amprenavir é um inibidor de CYP3A4 menos potente. Portanto, fármacos que são indutores, inibidores ou substratos de CYP3A4 têm de ser usados com cautela quando administrados concomitantemente com fosamprenavir e ritonavir (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Eliminação

Após a administração de fosamprenavir, a meia-vida de amprenavir é de 7,7 horas. A meia-vida plasmática de amprenavir é aumentada quando fosamprenavir é coadministrado com ritonavir. A principal via de eliminação de amprenavir é por meio de metabolismo hepático, com menos de 1% excretado inalterado na urina. Os metabólitos contribuem para, aproximadamente, 14% da dose administrada de amprenavir na urina, e, aproximadamente, 75% nas fezes.

Populações especiais de pacientes

Pacientes pediátricos: A farmacocinética de amprenavir após a administração de fosamprenavir suspensão oral e comprimidos, com ou sem ritonavir, foi caracterizada em um modelo de farmacocinética da população incluindo 212 pacientes pediátricos vivendo com HIV recrutados em três estudos. O fosamprenavir sem ritonavir foi administrado nas doses de 30 a 40 mg/kg duas vezes ao dia a crianças de 2 a 5 anos. A combinação de fosamprenavir com ritonavir foi administrada como fosamprenavir 30 mg/kg com ritonavir 6 mg/kg uma vez ao dia a crianças de 2 a 18 anos, e como fosamprenavir 18 a 60 mg/kg com ritonavir 3 a 10 mg/kg a crianças de 2 meses a 18 anos. Os pesos corporais variaram de 3,2 a 103 kg na linha de base. O *clearance* aparente de amprenavir diminuiu a medida que o peso e a idade aumentaram. O *clearance* aparente ajustado para o peso foi mais alto em crianças menores de 4 anos, indicando que crianças menores requerem doses maiores em mg/kg de fosamprenavir. Com base no modelo, prevê-se que os esquemas posológicos recomendados de fosamprenavir para pacientes pediátricos manterão as exposições plasmáticas a amprenavir similares às de adultos. Na tabela abaixo são apresentadas as médias geométricas (intervalo de confiança de 95%) dos parâmetros farmacocinéticos de amprenavir no estado de equilíbrio nesta população são apresentadas por esquema de dosagem e grupo etário.

Tabela 01 Parâmetros farmacocinéticos para amprenavir no estado de equilíbrio em pacientes pediátricos tratados com Telzir® e ritonavir duas vezes ao dia:

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde
Telzir® suspensão oral

Idade	Dose (duas vezes ao dia)	C _{máx}		AUC ₁₂		C _{min}	
		n	(µg/mL)	n	(µg*h/mL)	n	(µg/mL)
4 a <2 anos	Telzir® 45 mg/kg + ritonavir 7 mg/kg	13	6,18 (3,93; 9,74)	13	28,6 (17,0; 48,1)	30	2,07 (1,60; 2,68)
2 a <3 anos	Telzir® 30 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	Não estudado ^a					
3 a 5 anos	Telzir® 23 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	11	9,80 (6,51; 14,7)	11	59,7 (37,1; 96,2)	15	3,36 (2,44; 4,63)
6 a 11 anos	Telzir® 18 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg	12	6,40 (5,02; 8,15)	12	48,4 (38,1; 61,4)	22	2,42 (1,90; 3,07)
12 a 18 anos	Telzir® 700 mg + ritonavir 100 mg/kg	13	4,93 (3,83; 6,34)	13	35,3 (28,2; 44,1)	40	2,01 (1,74; 2,32)

Idosos

A farmacocinética de fosamprenavir quando administrado em combinação com ritonavir não foi estudada em pacientes acima de 65 anos de idade. Ao tratar pacientes idosos, deve-se considerar as disfunções hepática, renal ou cardíaca potenciais, doenças concomitantes ou outros tratamentos medicamentosos.

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal não foram especificamente estudados. A eliminação renal não é a principal via de eliminação de amprenavir ou ritonavir. O impacto da insuficiência renal sobre a eliminação de amprenavir e ritonavir deve ser mínimo. Portanto, nenhum ajuste da dose da combinação fosamprenavir/ritonavir é considerado necessário.

Insuficiência hepática

O fosamprenavir é convertido para amprenavir em seres humanos. A principal via de eliminação de amprenavir e ritonavir é o metabolismo hepático. Foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos do amprenavir plasmático em um estudo de doses repetidas em indivíduos adultos vivendo com HIV-1 com insuficiência hepática tratados com **Telzir®** associado a ritonavir em comparação com indivíduos controle pareados com função hepática normal.

Para indivíduos com insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh de 5-6), recomenda-se um esquema de dosagem de 700 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia com frequência de dosagem reduzida de 100 mg de ritonavir uma vez ao dia (ver Posologia e Modo de Usar) com base numa C_{máx} do amprenavir plasmático ligeiramente mais alta (17%), AUC₍₀₋₁₂₎ do amprenavir plasmático ligeiramente mais alta (22 %) e valores de C_t semelhantes em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema padrão de 700 mg/100 mg de **Telzir®**/ritonavir duas vezes ao dia.

Para indivíduos com insuficiência hepática moderada (pontuação de Child-Pugh de 7-9), recomenda-se um esquema de dosagem de 450 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia com frequência de dosagem reduzida de 100 mg de ritonavir uma vez ao dia (ver Posologia e Modo de Usar). Embora a previsão seja de que o esquema de dosagem de 450 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia + 100 mg de ritonavir uma vez ao dia resulte em valores de C_t do amprenavir total no plasma aproximadamente 35 % mais baixos, os valores de C_t do amprenavir plasmático livre serão aproximadamente 67 % mais altos do que os observados em indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de amprenavir associado a ritonavir duas vezes ao dia.

Para indivíduos com insuficiência hepática moderada, o esquema de dosagem de 700 mg de **Telzir®** uma vez ao dia + 100 mg de ritonavir uma vez ao dia resultou em C_{med} do amprenavir plasmático 24 % mais baixa, C_t 65% mais baixa e C_t do amprenavir livre, aproximadamente, 42 % mais baixa em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com o esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de amprenavir associado a ritonavir duas vezes ao dia. Portanto, com um esquema de dosagem com comprimidos de **Telzir®** em indivíduos com insuficiência hepática moderada não seria possível obter parâmetros farmacocinéticos para o amprenavir plasmático comparáveis aos do esquema de dosagem de 700 mg/100 mg de **Telzir®**/ritonavir duas vezes ao dia em indivíduos com função hepática normal.

Para indivíduos com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh de 10-13), uma redução da dosagem para 300 mg de **Telzir®**, duas vezes ao dia, com uma redução da frequência de dosagem de ritonavir 100 mg uma vez ao dia resultou em uma C_{máx} do amprenavir plasmático 19% mais baixa, AUC₍₀₋₁₂₎ 23% mais baixa e valores de C_t 38% mais baixos. No entanto, os valores de C_t do amprenavir plasmático livre foram similares aos alcançados em indivíduos com função hepática normal recebendo o esquema de dosagem padrão de **Telzir®**/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia. Apesar da frequência de dosagem reduzida de ritonavir, indivíduos com insuficiência hepática grave tiveram C_{máx} de ritonavir 64% mais alta, C_{med} de ritonavir 40% mais alta e C_t de ritonavir 38% maior do que o alcançado em indivíduos com função hepática normal recebendo o esquema de dosagem padrão de ritonavir 700 mg/100 mg de **Telzir®**/ritonavir duas vezes ao dia.

Gravidez

A farmacocinética do amprenavir (APV) foi estudada em mulheres grávidas recebendo fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes ao dia durante o segundo trimestre (n=6) ou terceiro trimestre (n=9) e pós-parto. Exposição ao APV foi 25-35% menor durante a gravidez. Os valores da média geométrica (IC 95%) de C_{tau} de amprenavir foram 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) e 2,03 (1,46; 2,83) µg/mL para o segundo trimestre, terceiro trimestre e pós-parto, respectivamente, e dentro da faixa dos valores em pacientes não grávidas em vários regimes contendo fosamprenavir/ritonavir. Transferência placentária de baixa a moderada da concentração do cordão umbilical para o plasma periférico materno de 0,27 (0,24, 0,30) foi observada com base na razão geométrica do mínimo quadrado (IC 95%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Telzir® não é indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a fosamprenavir, amprenavir e ritonavir ou a qualquer um dos excipientes incluídos nas formulações.

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado concomitantemente com produtos medicinais com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 (CYP3A4). A coadministração pode resultar em inibição competitiva do metabolismo desses produtos e em potenciais eventos adversos graves ou que ameacem a vida, como arritmia cardíaca (por exemplo, com o uso de astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida), hipotensão (por exemplo, o alfa bloqueador alfuzosina), sedação prolongada ou depressão respiratória (com a administração concomitante de triazolam, midazolam, quetiapina), vasoespasma periférico ou isquemia (com uso combinado com ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (ver Interações Medicamentosas).

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado concomitantemente com o medicamento antipsicótico lurasidona. Favor verificar a bula do ritonavir para outras interações medicamentosas potenciais (ver Interações Medicamentosas).

Telzir®/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente a sildenafil quando utilizado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (para uso do sildenafil em pacientes com disfunção erétil, ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). Há um aumento no risco de eventos adversos potenciais graves associados à sildenafil.

O ritonavir também inibe a CYP2D6 *in vitro* e *in vivo*, mas em menor extensão que a CYP3A4. Telzir® em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com drogas altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que, em elevadas concentrações plasmáticas, estejam associados com eventos adversos graves ou que representem risco à vida. Estas drogas incluem flecaína e propafenona (para outros detalhes, consulte a bula de ritonavir) (ver Interações Medicamentosas).

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado simultaneamente com rifampicina, devido a prováveis reduções acentuadas nas concentrações plasmáticas de amprenavir (ver Interações Medicamentosas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Telzir® contém um componente de sulfonamida. O potencial para sensibilidade cruzada entre fármacos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir é desconhecido. Nos estudos pivotais com fosamprenavir, não se evidenciou maior risco de erupções cutâneas em pacientes com histórico de alergia a sulfonamidas que receberam fosamprenavir em comparação com aqueles que receberam fosamprenavir e não tinham alergia a sulfonamidas. Ainda assim, a combinação Telzir®/ritonavir deve ser usada com cautela em pacientes com alergia conhecida a sulfonamidas.

Ainda não foram totalmente determinados os parâmetros farmacocinéticos, a segurança e a eficácia de Telzir® em crianças com menos de 4 semanas de idade.

O uso de Telzir® com ritonavir em doses maiores que a usual resulta em aumento nos níveis de transaminases em alguns pacientes, e seu uso em doses maiores não é recomendado.

Disfunção hepática/renal

O amprenavir e o ritonavir são metabolizados principalmente pelo fígado. A combinação Telzir®/ritonavir deve ser usada com cautela e em doses reduzidas em adultos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (ver Posologia e Modo de Usar). Os pacientes com hepatite B ou C ou elevações marcantes nas transaminases antes do tratamento podem correr maior risco de apresentar aumento das transaminases. Exames laboratoriais apropriados devem ser conduzidos previamente e em intervalos regulares, durante o tratamento.

Uma vez que o *clearance* renal de amprenavir e ritonavir é insignificante, não são esperadas concentrações plasmáticas aumentadas em pacientes com insuficiência renal. Como o amprenavir e o ritonavir exibem alta ligação a proteínas plasmáticas, é improvável que a hemodiálise ou a diálise peritoneal eliminem os fármacos de maneira significativa.

Outras drogas – interações potenciais

Tanto o amprenavir, metabólito ativo de Telzir®, quanto o ritonavir são inibidores da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). Consequentemente, a combinação de Telzir®/ritonavir não deve ser administrada simultaneamente com medicações que tenham janela terapêutica estreita e que sejam substratos da CYP3A4, pois pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos destas substâncias. Também há outros agentes que são indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 e podem resultar em interações medicamentosas graves ou que ameacem a vida. Portanto, aconselha-se cautela sempre que a combinação Telzir®/ritonavir for coadministrada com esses agentes (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

A coadministração de fosamprenavir/ritonavir com outros antineoplásicos metabolizados pela CYP3A (por exemplo, dasatinibe, nilotinibe, ibrutinibe, vimblastina e everolimo) pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos, potencialmente aumentando risco de eventos adversos normalmente associados a esses agentes. Favor consultar a bula destes medicamentos (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração de Telzir® e ritonavir com halofantrina não é recomendada. As concentrações de halofantrina podem ser elevadas, aumentando potencialmente o risco de eventos adversos graves como arritmia cardíaca (ver Interações Medicamentosas).

Antivirais com ação direta sobre o vírus da Hepatite C

Quando fármacos antivirais com ação direta sobre o vírus da hepatite C (DDA), que são metabolizados pela CYP3A4 ou são indutores/inibidores da CYP3A4, são coadministrados com fosamprenavir com/sem ritonavir, espera-se que tenha alteração da concentração plasmática dos medicamentos devido à inibição ou indução da atividade enzimática da CYP3A4. Essas interações podem levar a:

- Reações adversas clinicamente significantes devido a maiores exposições de fosamprenavir/ritonavir ou medicamentos concomitantes;
- Perda de efeito terapêutico de fosamprenavir/ritonavir ou medicamentos concomitantes e possível desenvolvimento de resistência.

Portanto, a coadministração de fosamprenavir com/sem ritonavir não é recomendada com fármacos HCV DAA que são metabolizados pela CYP3A4 ou indutores/inibidores da CYP3A4, devido ao potencial para uma interação (por exemplo telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir). Em caso de tratamento concomitante para hepatite C com fármacos HCV DDA, consultar a bula do produto.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

Os inibidores de HMG-CoA redutase lovastatina e sinvastatina são altamente dependentes da CYP3A4 para o metabolismo. Assim, o uso concomitante de **Telzir®** e ritonavir com sinvastatina ou lovastatina não é recomendado, devido a aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Também é necessário ter cautela se **Telzir®** e ritonavir forem usados concomitantemente com atorvastatina, que é metabolizada em menor proporção pela CYP3A4. Nesse caso, uma dose reduzida de atorvastatina deve ser considerada. Se o tratamento com um inibidor de HMG-CoA redutase for indicado, recomenda-se pravastatina ou fluvastatina (ver Interações Medicamentosas).

O uso concomitante de **Telzir®** com ritonavir e propionato de fluticasona, ou quaisquer outros glicocorticoides que sejam metabolizados pela CYP3A4, não é recomendado, a menos que o benefício potencial do tratamento justifique o risco de efeitos corticosteroides sistêmicos, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver Interações Medicamentosas).

Embora as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo de bepridil não tenham sido elucidadas, as vias metabólicas principais responsáveis pelo metabolismo de bepridil são mediadas pelo sistema de enzimas CYP450. Como amprenavir e ritonavir são inibidores da isoenzima CYP3A4, a isoenzima do CYP450 é frequentemente responsável pelo metabolismo de drogas, e porque a exposição plasmática aumentada a bepridil pode aumentar o risco de arritmia, ameaçando a vida, aconselha-se cautela quando fosamprenavir e bepridil forem coadministrados.

Interações medicamentosas graves ou que representam risco à vida podem ocorrer entre amprenavir e amiodarona, lidocaína (sistêmica), antidepressivos tricíclicos, quinidina e varfarina. O monitoramento das concentrações (com a varfarina, monitorar o Índice Internacional de Normalização – INR) desses agentes é recomendado, porque isso pode minimizar o risco de problemas potenciais de segurança com o uso concomitante.

O uso concomitante de inibidores PDE5 (por exemplo, sildenafil) para o tratamento de disfunção erétil, em pacientes sob tratamento com a combinação de **Telzir®/ritonavir** não é recomendado. É esperado um substancial aumento das concentrações de inibidores de PDE5 quando coadministrados com **Telzir®** e ritonavir, o que pode resultar em eventos adversos associados aos inibidores de PDE5, incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e priapismo (ver Interações Medicamentosas).

A coadministração de amprenavir com rifabutina resulta em aumento de 200% nas concentrações plasmáticas (AUC) de rifabutina. Quando ritonavir é coadministrado, espera-se um grande aumento nas concentrações de rifabutina. A redução da dose de rifabutina em pelo menos 75% da dose usual é recomendada quando administrado com **Telzir®** e ritonavir. Os pacientes devem ser clinicamente monitorados (ver Interações Medicamentosas).

O uso concomitante da combinação de **Telzir®/ritonavir** e de produtos contendo *Hypericum perforatum* (também conhecido como Erva de São João) não é recomendado. Estudo farmacocinético com indinavir indica que o *Hypericum perforatum* pode reduzir as concentrações séricas de amprenavir ou ritonavir quando administrado concomitantemente (ver Interações Medicamentosas).

Como pode haver um risco maior de elevações da transaminase hepática e alterações nos níveis hormonais a partir do uso concomitante de **Telzir®/ritonavir** e contraceptivos orais, é recomendado o uso de métodos de contracepção não-hormonais, para mulheres em idade fértil (ver Interações Medicamentosas).

Não existem dados disponíveis sobre a coadministração de **Telzir®/ritonavir** com estrógenos e progestogênios utilizados em terapias de reposição hormonal. A eficácia e segurança dessas terapias com o uso concomitante de **Telzir®** e ritonavir não foram estabelecidas.

O ritonavir, além de ser um potente inibidor da CYP3A4, é também inibidor da CYP2D6 e indutor da CYP1A2, CYP2C9 e glicuronosil transferase. **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com outras drogas que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que em elevadas concentrações plasmáticas estejam associados com resultados graves ou que representem risco à vida. Estes fármacos incluem flecaínida e propafenona (ver Contraindicações). A bula de ritonavir deve ser consultada antes de se iniciar o tratamento com **Telzir®** e ritonavir.

Rash/reações cutâneas:

A maioria dos pacientes com *rash* leve ou moderado pode continuar o tratamento com **Telzir®**. Anti-histamínicos apropriados (ex: dicloridrato de cetirizina) podem reduzir o prurido e acelerar o desaparecimento do *rash*. Reações cutâneas graves e representando risco à vida, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas em menos de 1% dos participantes recrutados no programa de desenvolvimento clínico. **Telzir®** deve ser permanentemente descontinuado em caso de *rash* grave ou em caso de *rash* de intensidade moderada associado a sintomas sistêmicos ou mucosos (ver Reações Adversas).

Pacientes hemofílicos:

Houve relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartroses em pacientes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores da protease. Em alguns pacientes, o fator VIII adicional foi administrado. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease continuou ou foi reiniciado (caso houvesse sido descontinuado). Uma relação causal foi suscitada, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Portanto, pacientes hemofílicos devem estar cientes da possibilidade de sangramento aumentado.

Hiperglicemia:

O aparecimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente foi relatado em pacientes recebendo tratamento antirretroviral, incluindo inibidores da protease. Alguns pacientes necessitaram de introdução ou ajuste da dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para o tratamento desses eventos. Em alguns casos, ocorreu cetoacidose diabética. Uma relação causal entre o tratamento com inibidores da protease e esses eventos não foi estabelecida.

Aumento da gordura corporal:

O tratamento antirretroviral combinado, incluindo esquemas contendo um inibidor da protease, pode estar associado com o aumento da gordura corporal em alguns pacientes. Uma relação causal não foi estabelecida.

Elevação de lipídios:

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

O tratamento com **Telzir®** /ritonavir resultou no aumento da concentração de triglicérides e colesterol. Exames laboratoriais para triglicérides e colesterol devem ser realizados antes do início da terapia com **Telzir®** e em intervalos periódicos após o início do tratamento. Transtornos lipídicos devem receber tratamento clínico apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune:

Em pacientes vivendo com HIV e deficiência imune grave na ocasião do início da terapia antirretroviral (TARV), podem surgir reação inflamatória e infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando transtornos clínicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TARV. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como Doença de Graves, polimiosite e Síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é mais variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo dos efeitos de **Telzir®** /ritonavir sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado.

Carcinogenicidade, mutagenicidade

Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo, fosamprenavir foi administrado por via oral por até 104 semanas em doses de 250, 400 ou 600 mg/kg/dia em camundongos e em doses de 300, 825 ou 2250 mg/kg/dia em ratos. A exposição nessas doses foi de 0,2 a 0,3 vezes (em camundongos) e 0,3 a 0,7 vezes (em ratos) a exposição observada em humanos fazendo uso de **Telzir®** /ritonavir 1400mg /200 mg uma vez ao dia. A exposição em estudos de carcinogenicidade foi de 0,1 a 0,3 vezes (camundongos) e 0,3 a 0,6 vezes (ratos) a exposição observada em humanos fazendo uso de **Telzir®** /ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia.

Houve um aumento de adenoma e carcinoma hepatocelulares em todas as doses em camundongos machos, um aumento de adenoma hepatocelular e adenoma celular em tireoide folicular em todas as doses em ratos machos e em ratas fêmeas nas doses de 835 mg/kg/dia e 2250 mg/kg/dia. A relevância dos achados hepatocelulares em roedores para humanos é incerta e não há evidências de estudos clínicos ou dados pós-comercialização que sugerem que esses dados têm relevância clínica;

O estudo de doses repetidas de fosamprenavir em ratos produziu efeitos consistentes com indução enzimática, em ratos pré-dispostos, mas não em humanos com relação a neoplasmas tireoidianos. Além disso, em ratos, somente teve um aumento na hiperplasia celular intersticial nas doses de 825 e 2250 mg/kg/dia e um aumento no adenocarcinoma endometrial na dose de 2250 mg/kg/dia. A incidência de achados endometriais foi levemente maior que o controle, mas dentro da média basal para ratas. A relevância dos achados de adenocarcinomas endometriais em roedores para humanos é incerta e não há evidências de estudos clínicos ou dados pós-comercialização que sugerem que esses dados têm relevância clínica;

O fosamprenavir não foi mutagênico ou genotóxico em uma série de estudos *in vivo* e *in vitro*. Esses estudos incluíram mutação reversa bacteriana (Ames), aberrações micronuclear e cromossômica e linfomas de roedores, em linfócitos humanos.

Toxicidade reprodutiva

Ver Gravidez.

Toxicologia ou farmacologia animal

O fosamprenavir provocou intolerância gastrointestinal e toxicidade hepática em animais nos estudos pré-clínicos. Em cachorros, salivação, vômito e alterações fecais (fezes pastosas a líquidas) ocorreram em todos os estudos de dose repetida com fosamprenavir e levaram a desidratação e perda eletrolítica em alguns animais. Toxicidade hepática foi observada em ratos e cachorros e consistiram em aumento de enzimas hepáticas, peso do fígado e de achados microscópicos, como necrose hepática.

Essa toxicidade hepática pode ser monitorada e detectada em pacientes através de exames para detecção de AST, ALT e atividade de fosfatase alcalina. No entanto, em humanos, as evidências de efeitos hepáticos foram geralmente limitadas a pacientes coinfectados com Hepatite B e/ou C.

Gravidez

Em fêmeas de ratos e coelhos grávidas, não houve efeitos significativos sobre o desenvolvimento embrionário. A exposição plasmática sistêmica (AUC) ao amprenavir nesses estudos foi similar (ratos) ou mais baixa (coelhos) do que a exposição em pacientes em estudos clínicos com fosamprenavir. Em vista da baixa exposição em coelhos, a toxicidade potencial de fosamprenavir para o desenvolvimento embrionário não foi inteiramente determinada.

Transferência placentária de amprenavir de baixa à moderada tem sido observada após a administração de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes ao dia a mulheres grávidas (ver Características Farmacológicas). Dados clínicos limitados do uso de fosamprenavir em combinação com outros antirretrovirais na gravidez humana estão disponíveis. Dados clínicos limitados do uso de fosamprenavir durante a gravidez a partir do Antirretroviral Pregnancy Registry (APR) e relatos de casos não são suficientes para informar um risco associado ao fármaco de deficiências congênitas e de aborto (ver Resultados de Eficácia).

Telzir® somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Especialistas em saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Com base em dados animais, espera-se que o amprenavir seja secretado no leite materno humano. Não há informação da transferência ou de efeitos de amprenavir na amamentação infantil ou de efeitos do medicamento na produção de leite.

Telzir® suspensão oral contém propil e metilparabeno. Esses produtos podem causar reação alérgica em alguns indivíduos. Essa reação pode ser tardia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando **Telzir®** e ritonavir são coadministrados, o perfil metabólico da interação de ritonavir pode predominar, já que o ritonavir é um inibidor CYP3A4 mais potente. A bula de ritonavir deve ser consultada antes de se iniciar o tratamento com **Telzir®** e ritonavir.

Estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

O ritonavir é um potente inibidor da isoforma CYP3A do citocromo P450, inibindo também a CYP2D6 e induzindo a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9 e a glicuronosil transferase. O fosamprenavir é um inibidor de CYP3A4 menos potente do que o ritonavir.

Estudos farmacocinéticos específicos de interações medicamentosas foram conduzidos entre fosamprenavir/ritonavir e outros produtos medicinais. Além disso, longos estudos de interação foram conduzidos entre amprenavir, o metabólito ativo de fosamprenavir, e outros produtos medicinais. Uma vez que o fosamprenavir é rapidamente convertido para amprenavir no epitélio intestinal, e porque o fosamprenavir produz exposições plasmáticas de amprenavir comparáveis às formulações de amprenavir e expõe uma farmacocinética de amprenavir comparável quando coadministrado com ritonavir, como em formulações de amprenavir, os estudos de interações medicamentosas conduzidos com este último podem ser extrapolados para o fosamprenavir.

Interações envolvendo CYP3A4

O amprenavir, metabólito ativo de fosamprenavir, e o ritonavir são metabolizados principalmente no fígado pela CYP3A4. Portanto, fármacos que partilham essa via metabólica ou modificam a atividade da CYP3A4 podem modificar a farmacocinética de amprenavir e ritonavir. De maneira similar, a administração de fosamprenavir em combinação com ritonavir pode modificar a farmacocinética de outros fármacos que partilham essa via metabólica (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Os fármacos listados abaixo são exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, que podem interagir com o fosamprenavir quando usados concomitantemente. Essa lista não está completa e, em alguns casos, o significado clínico dessas interações potenciais interações é desconhecido e não foi estudado. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para toxicidades associadas a esses fármacos, quando forem usados em combinação com fosamprenavir e ritonavir.

Interações envolvendo CYP2D6

O ritonavir é um inibidor da CYP2D6. Portanto, **Telzir®** em combinação com ritonavir pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de produtos medicinais que são primariamente metabolizados pela CYP2D6 (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Associações contraindicadas (ver Contraindicações)

Telzir® em combinação com ritonavir não pode ser administrado simultaneamente com outros fármacos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4). A coadministração pode resultar em inibição competitiva do metabolismo desses produtos medicinais e criar o potencial para eventos adversos graves ou que representem risco à vida, tais como arritmia cardíaca (com uso concomitante, por exemplo, com astemizol, terfenadina, cisaprida, pimoizida), hipotensão (por exemplo, o alfa bloqueador alfuzosina), sedação prolongada ou depressão respiratória (uso concomitante com triazolam, midazolam, quetiapina, por exemplo) ou vasoespasmo periférico ou isquemia (coadministração com ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (ver Contraindicações).

Telzir®/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente a sildenafil quando utilizado no tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Há um aumento no risco de eventos adversos potenciais graves associados à sildenafil (ver Contraindicações).

O ritonavir é um inibidor da CYP2D6. **Telzir®** em combinação com ritonavir não deve ser coadministrado com produtos medicinais que sejam altamente dependentes do metabolismo da CYP2D6 e que em elevadas concentrações plasmáticas estão associados a resultados graves ou que representem risco à vida. Estes produtos medicinais incluem flecainida e propafenona (ver Contraindicações).

A rifampicina reduz a AUC plasmática de amprenavir em aproximadamente 82%. **Telzir®** e ritonavir não podem ser administrados concomitantemente com rifampicina, devido às grandes reduções previstas nas concentrações plasmáticas de amprenavir (ver Contraindicações).

- Associações adicionais, precauções para uso

Agentes antirretrovirais

▪ Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos

efavirenz:

A administração concomitante de efavirenz (600 mg uma vez ao dia) com o esquema de fosamprenavir e ritonavir uma vez ao dia (fosamprenavir 1400 mg e ritonavir 200 mg) reduziu a AUC plasmática de amprenavir em 13% e a C_{min} em 36%. Um aumento na dose de ritonavir para 300 mg uma vez ao dia manteve as concentrações plasmáticas de amprenavir. Quando efavirenz (600 mg uma vez ao dia) foi coadministrado com o esquema de fosamprenavir e ritonavir duas vezes ao dia (fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg) as concentrações plasmáticas de amprenavir não foram significativamente alteradas.

nevirapina:

A AUC e a C_{min} de amprenavir diminuíram em 11% e 19%, respectivamente, e a C_{max} manteve-se inalterada, quando fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) + ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) foram administrados concomitantemente com nevirapina (200 mg duas vezes ao dia). A AUC, a C_{max} e a C_{min} de nevirapina aumentaram em 14%, 13% e 22%, respectivamente. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para a coadministração de nevirapina e fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) + ritonavir (100 mg duas vezes ao dia). O regime de uma vez ao dia de fosamprenavir com ritonavir não foi estudado.

delavirdina:

Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para a coadministração da combinação de fosamprenavir/ritonavir e delavirdina.

▪ **Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos / nucleotídeos**

Nenhum ajuste da dose é considerado necessário quando os seguintes agentes antirretrovirais são coadministrados com fosamprenavir: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir e tenofovir.

▪ **Inibidores da protease**

Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para o uso de fosamprenavir e ritonavir em combinação com outros inibidores da protease. Os dados de interação disponíveis são apresentados nas seções a seguir.

lopinavir/ritonavir:

A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de lopinavir aumentaram em 30%, 37% e 52%, respectivamente quando a combinação de lopinavir/ritonavir (400 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas) foi administrada com fosamprenavir/ritonavir (700 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas). A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de amprenavir diminuíram em 58%, 63% e 65% respectivamente.

A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de lopinavir permaneceram inalteradas (em comparação com os valores observados quando a combinação de lopinavir/ritonavir 400 mg /100 mg foi administrada duas vezes ao dia por duas semanas) quando a combinação lopinavir/ritonavir (533 mg /133 mg duas vezes ao dia por duas semanas) foi administrada com fosamprenavir (1400 mg duas vezes ao dia por duas semanas). A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de amprenavir diminuíram em 13%, 26% e 42%, respectivamente, em comparação com os valores obtidos com fosamprenavir / ritonavir, 700 mg /100 mg duas vezes ao dia por duas semanas.

Doses apropriadas da combinação, com relação à segurança e eficácia, ainda não foram estabelecidas.

indinavir:

O amprenavir (750 mg ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com indinavir (800 mg três vezes ao dia, em jejum). A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de amprenavir no estado de equilíbrio aumentaram em 18%, 33% e 25%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, a C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de indinavir no estado de equilíbrio diminuíram em 22%, 38% e 27%, respectivamente.

saquinavir:

O amprenavir (750 mg ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com saquinavir (800 mg três vezes ao dia, estado pós-prandial). A C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de amprenavir no estado de equilíbrio diminuíram em 37%, 32% e 14%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, os valores para a C_{\max} , a AUC e a C_{\min} de saquinavir no estado de equilíbrio aumentaram em 21% e diminuíram em 19% e 48%, respectivamente.

nelfinavir:

O amprenavir (750 ou 800 mg três vezes ao dia) foi administrado por duas semanas a pacientes recebendo tratamento concomitante com nelfinavir (750 mg três vezes ao dia, estado pós-prandial). Os valores para C_{\max} e C_{\min} de amprenavir no estado de equilíbrio diminuíram em 14% e aumentaram em 189%, respectivamente. Em comparação com dados históricos, os valores da C_{\max} , AUC e C_{\min} de nelfinavir no estado de equilíbrio aumentaram em 12%, 15% e 14%, respectivamente.

atazanavir:

A coadministração de **Telzir**® (700 mg duas vezes ao dia) com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) mais atazanavir (300 mg uma vez ao dia) durante 10 dias não teve efeito na farmacocinética plasmática do amprenavir no estado de equilíbrio. A $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática de atazanavir foi reduzida em 22%, a C_{\max} em 24% e a C_T permaneceu inalterado quando comparado aos valores obtidos com a administração de atazanavir (300 mg uma vez ao dia) com ritonavir (100 mg uma vez ao dia).

• **Inibidores de integrase**

raltegravir:

Uma redução de amprenavir C_{\min} de 19-33% e raltegravir C_{\min} de 36-54% foi observada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 700mg/100mg duas vezes ao dia e raltegravir 400 mg duas vezes ao dia. Uma redução de amprenavir C_{\min} de 17-50% e raltegravir C_{\min} de 25-41% foi observada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 1400 mg/100 mg uma vez ao dia e raltegravir 400 mg duas vezes ao dia. O significado clínico dessas reduções é desconhecido.

dolutegravir:

A farmacocinética de amprenavir não foi alterada após a coadministração de **Telzir**®/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia. $AUC_{(0-\infty)}$, C_{\max} , e C_T de dolutegravir foram reduzidos em 35%, 24%, e 49%, respectivamente, quando combinados com **Telzir**®/ritonavir. Nenhum ajuste da dose de **Telzir**® ou dolutegravir é recomendado, baseando-se nas relações de exposição-resposta observadas a partir de dados clínicos. É necessário ter precaução e recomenda-se monitorização clínica, quando essas combinações são administradas em pacientes resistentes a inibidores de integrase.

• **Antagonista do receptor CCR5**

maraviroque:

Uma redução na C_{12h} de amprenavir de 36% foi observada após a coadministração de fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia com maraviroque 300 mg duas vezes ao dia. Uma redução na C_{24h} de amprenavir de 15% foi observada após a coadministração de fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg uma vez ao dia com maraviroque 300 mg uma vez ao dia. Estudos clínicos mostraram a comparação de eficácia entre fosamprenavir/ritonavir com maraviroque 150 mg duas vezes ao dia e outro reforçado com inibidor de protease com maraviroque 150 mg duas vezes ao dia. Quando se administra maraviroque com fosamprenavir/ritonavir, sua exposição aumenta aproximadamente 2 vezes. Se fosamprenavir/ritonavir é coadministrado com maraviroque, a dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de doses é necessário para fosamprenavir com ritonavir.

Produtos Medicinais anti-hepatite C

telaprevir:

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

A administração concomitante de **Telzir®** com ritonavir e telaprevir resulta numa redução estável na exposição de amprenavir e telaprevir. O mecanismo da interação é desconhecido. A administração concomitante de **Telzir®** com ritonavir e telaprevir não é recomendada.

Antibióticos/antifúngicos

claritromicina:

O ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas de claritromicina. A redução da dose de claritromicina deve ser considerada quando esta é coadministrada com fosamprenavir e ritonavir em pacientes com insuficiência renal.

eritromicina:

Nenhum estudo farmacocinético foi conduzido com **Telzir®** em combinação com eritromicina. No entanto, os níveis plasmáticos dos dois produtos medicinais podem ser aumentados com a coadministração.

cetoconazol/itraconazol:

O amprenavir e o ritonavir aumentam as concentrações plasmáticas de cetoconazol e prevê-se que aumentem as concentrações de itraconazol. Doses altas de cetoconazol e itraconazol (acima de 200 mg/dia) não são recomendadas para coadministração com fosamprenavir e ritonavir sem que se avalie a relação risco/benefício e o aumento do monitoramento dos eventos adversos devido ao cetoconazol e itraconazol.

rifampicina:

A rifampicina é um potente indutor da CYP3A4. A administração concomitante com amprenavir resultou em redução da C_{\min} e da AUC de amprenavir em 92% e 82%, respectivamente. A rifampicina não pode ser usada concomitantemente com a combinação de fosamprenavir/ritonavir (ver Contraindicações).

rifabutina:

A coadministração de amprenavir com rifabutina resulta em aumento de 200% nas concentrações plasmáticas (AUC) de rifabutina e em um aumento na incidência de eventos adversos relacionados à rifabutina. Quando o ritonavir é coadministrado, pode ocorrer grande aumento nas concentrações de rifabutina. Uma redução na dose deste último fármaco de pelo menos 75% da dose recomendada é aconselhável quando coadministrado com fosamprenavir e ritonavir. Pode ser necessário reduzir ainda mais a dose (ver Advertências e Precauções).

Outros produtos medicinais

- **Antiácidos:**

A AUC e a C_{\max} de amprenavir foram reduzidas em 18% e 35%, respectivamente, enquanto a C_{\min} (C12) aumentou em 14%, quando uma dose única de 1400 mg de fosamprenavir foi coadministrada com uma dose única de 30 mL de suspensão de antiácido (equivalentes a 2,75 g de hidróxido de alumínio e 1,8 g de hidróxido de magnésio). Nenhum ajuste da dose para os respectivos fármacos é necessário quando são administrados concomitantemente.

- **Antagonista dos receptores H_2 de histamina:**

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante de antagonistas dos receptores H_2 de histamina (por exemplo, ranitidina e cimetidina). A administração concomitante de ranitidina (dose única de 300 mg) com fosamprenavir (dose única de 1400 mg) diminuiu a AUC plasmática de amprenavir em 30% e a C_{\max} em 51%, enquanto a C_{\min} (C12) de amprenavir permaneceu inalterada. Nenhum ajuste da dose para os respectivos produtos medicinais é necessário quando administrados concomitantemente.

- **Inibidores de bombas de prótons:**

A coadministração de esomeprazol (20 mg uma vez ao dia) com fosamprenavir (700 mg duas vezes ao dia) em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) por 14 dias não altera a AUC plasmática, a C_{\max} ou a C_{\min} do amprenavir, assim como não altera a AUC plasmática ou a C_{\max} do esomeprazol, com retardo de uma hora no t_{\max} . Nenhum ajuste na dose para os respectivos fármacos é necessário quando administrados concomitantemente.

Para algumas substâncias que podem causar reações adversas graves ou que representem risco à vida, tais como amiodarona, quinidina, lidocaína (por via sistêmica), antidepressivos tricíclicos e varfarina (monitorar INR), o monitoramento das concentrações plasmáticas está disponível. Para esses produtos medicinais, o monitoramento das concentrações pode reduzir o potencial para problemas de segurança com o uso concomitante de fosamprenavir e ritonavir

- **Agentes anticonvulsivantes:**

fenitoína:

A AUC e a C_{\min} de amprenavir tiveram aumento de 20% e 19%, respectivamente, sem alteração da C_{\max} quando **Telzir®** (700 mg duas vezes ao dia) mais ritonavir (100 mg duas vezes ao dia) foram administrados concomitantemente com fenitoína (300 mg uma vez ao dia). A AUC, C_{\max} e C_{\min} da fenitoína apresentaram diminuições de 22%, 20% e 29%, respectivamente. Dessa forma, se **Telzir®** mais ritonavir forem administrados em combinação com fenitoína, não se faz necessária nenhuma alteração no esquema de dosagem de **Telzir®**/ritonavir. Entretanto, recomenda-se o monitoramento das concentrações plasmáticas da fenitoína e o respectivo aumento de dose, conforme o caso. O esquema **Telzir®**/ritonavir uma vez ao dia não foi estudado.

Outros anticonvulsivantes:

A administração concomitante de outros agentes anticonvulsivantes conhecidos como indutores enzimáticos (fenobarbital, carbamazepina) não foi estudada, porém pode levar a uma redução nas concentrações plasmáticas de amprenavir.

- **Benzodiazepínicos:**

alprazolam, clorazepato, diazepam e flurazepam – as concentrações séricas podem ser aumentadas, o que pode aumentar sua atividade (ver Contraindicações).

- **Bloqueadores dos canais de cálcio:**

anlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino e verapamil – as concentrações séricas desses medicamentos podem ser aumentadas, o que pode aumentar sua atividade e toxicidade.

- **dexametasona:**

Pode induzir a CYP3A4 e reduzir as concentrações plasmáticas de amprenavir.

- **Inibidores de PDE 5:**

Com base nos dados para ritonavir e outros inibidores da protease, prevê-se que as concentrações plasmáticas de inibidores de PDE5 (por exemplo, sildenafil) aumentem substancialmente com a coadministração com fosamprenavir e ritonavir. Isso pode resultar em aumento na incidência de eventos adversos associados com inibidores de PDE5. O uso concomitante de inibidores de PDE 5 para o tratamento da disfunção erétil ou hipertensão arterial pulmonar não é recomendado (ver Advertências e Precauções). O uso de **Telzir**® é contraindicado em pacientes sob tratamento com sildenafil para hipertensão arterial pulmonar (ver Contraindicações).

- **Propionato de fluticasona (interação com ritonavir):**

Em estudos clínicos nos quais ritonavir cápsulas de 100 mg foi coadministrado, duas vezes ao dia, com 200 microgramas de propionato de fluticasona intranasal (uma vez ao dia) por sete dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol apresentaram decréscimo de aproximadamente 86%. Riscos maiores de efeitos sistêmicos são esperados quando o propionato de fluticasona é administrado por via inalatória oral.

Efeitos corticosteroides sistêmicos, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, têm sido relatados em pacientes fazendo uso de ritonavir e propionato de fluticasona inalatório ou intranasal. Essa interação também é esperada com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A (ver Advertências e Precauções).

Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente justifique o risco de efeitos corticosteroides sistêmicos.

- **halofantrina:**

As concentrações plasmáticas da halofantrina podem ser aumentadas quando coadministrada com fosamprenavir e ritonavir, o que pode resultar em eventos adversos associados com a halofantrina, como arritmia cardíaca. O uso concomitante não é recomendado (ver Advertências e Precauções).

- **Inibidores de redutase HMG-CoA:**

Prevê-se que os inibidores de redutase HMG-CoA altamente dependentes da CYP3A4 para o metabolismo, tais como lovastatina e sinvastatina, tenham concentrações plasmáticas significativamente aumentadas com a coadministração com fosamprenavir e ritonavir. Como as concentrações aumentadas dos inibidores de redutase HMG-CoA podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a combinação desses fármacos com fosamprenavir e ritonavir não é recomendada. A $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ da atorvastatina aumentaram em 184%, 153% e 73% respectivamente quando a atorvastatina (10 mg uma vez ao dia por quatro dias) foi administrada com fosamprenavir/ritonavir (700 mg/100 mg duas vezes ao dia, por duas semanas). A $C_{máx}$, a AUC e a $C_{mín}$ de amprenavir permaneceram inalteradas.

Quando utilizada com fosamprenavir e ritonavir, atorvastatina em doses não superiores que 20 mg/dia deve ser administrada com monitoração cuidadosa para sua toxicidade. O metabolismo de pravastatina e fluvastatina não é dependente da CYP3A4 e não são previstas interações com inibidores da protease. Se o tratamento com um inibidor de redutase HMG-CoA for indicado, a pravastatina ou a fluvastatina são recomendadas (ver Advertências e Precauções).

- **Imunossupressores:**

As concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimo podem ser aumentadas quando coadministrados com fosamprenavir e ritonavir. Portanto, um monitoramento frequente da concentração terapêutica é recomendado até que os níveis estejam estabilizados.

- **metadona:**

A coadministração de **Telzir**® 700 mg e ritonavir 100 mg duas vezes ao dia com metadona uma vez ao dia (≤ 200 mg) durante 14 dias reduziu a $AUC_{(0-7)}$ e a $C_{máx}$ do enantiômero ativo da R-metadona em 18% e 21%, respectivamente. A fração livre da R-metadona aumentou com duas horas (12,4% vs. 8,5%) e com seis horas (11,5% vs. 9,3%), porém as concentrações plasmáticas da R-metadona (ativa) livre com duas e seis horas não foram alteradas de forma significativa. Com base na comparação histórica, a metadona não parece alterar os parâmetros farmacocinéticos de amprenavir no plasma. Com base nesses dados, não se faz necessário nenhum ajuste de dose quando **Telzir**® mais ritonavir são coadministrados com metadona.

- **paroxetina:**

A coadministração com fosamprenavir e ritonavir pode diminuir, significativamente, a concentração plasmática de paroxetina. Qualquer ajuste na dose de paroxetina deve ser direcionado pelo efeito clínico (tolerância e eficácia).

- **Esteroides:**

A coadministração de **Telzir**®/ritonavir (700 mg/100 mg, duas vezes ao dia), com etinilestradiol (EE) 0,035 mg/noretisterona (NE) 0,5 mg uma vez ao dia provoca diminuição da $AUC_{(0-7)}$ plasmática e da $C_{máx}$ de EE em 37% e 28%, respectivamente. Da mesma forma, também leva ao decréscimo da $AUC_{(0-7)}$ plasmática, $C_{máx}$ e C_t de NE em 34%, 38% e 26%, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos de amprenavir plasmáticos no estado de equilíbrio não foram significativamente afetados pela administração concomitante com esta associação. Entretanto, os valores da $AUC_{(0-7)}$ e da $C_{máx}$ para o ritonavir foram 45% e 63% maiores, respectivamente, quando comparados a estudos anteriores realizados com mulheres usando **Telzir**®/ritonavir somente. Além da exposição diminuída a contraceptivos hormonais, o uso concomitante de **Telzir**®/ritonavir e etinilestradiol + noretisterona resultou em aumento significativo da transaminase hepática em alguns indivíduos saudáveis. Desse modo, métodos de contracepção não-hormonais são recomendados para mulheres em idade fértil (ver Advertências e Precauções).

- **Erva de São João:**

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante da preparação de erva de São João (*Hypericum perforatum*) (ver Advertências e Precauções).

Agentes antineoplásicos:

Quando agentes antineoplásicos metabolizados pela CYP3A (por exemplo, dasatinibe, nilotinibe, ibrutinibe, vimblastina e everolimo) são coadministrados com fosamprenavir com/sem ritonavir, as concentrações plasmáticas destes medicamentos antineoplásicos e o risco de eventos adversos associados a esses agentes antineoplásicos podem aumentar. Em caso de administração concomitante com agentes antineoplásicos metabolizados pela CYP3A, consultar a bula desses medicamentos.

Antipsicóticos

- **quetiapina:**

É esperado que a concentração de quetiapina aumente, devido à inibição da CYP3A pelo fosamprenavir. A administração concomitante de fosamprenavir e quetiapina é contraindicada, pois pode ocorrer aumento da toxicidade relacionada à quetiapina. O aumento da concentração plasmática da quetiapina pode levar ao coma.

- **lurasidona**

A coadministração de fosamprenavir/ritonavir com lurasidona é contraindicada devido ao potencial de reações graves e/ou de risco à vida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Armazenamento

Manter o medicamento em sua embalagem original e em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C. O prazo de validade de Telzir® suspensão oral é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado por até 28 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por até 28 dias.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Suspensão branca ou quase branca com odor característico de chiclete.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Um médico experiente no tratamento de infecção por HIV deve iniciar o tratamento.

Todos os esquemas devem ser administrados em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A administração uma vez ao dia de **Telzir®** + ritonavir não é recomendada em pacientes já submetidos a tratamento anterior com inibidores da protease.

Não é recomendada a combinação de **Telzir®** com ritonavir em doses maiores que as habituais (ver Advertências e Precauções). As doses recomendadas de **Telzir®** + ritonavir são descritas a seguir.

Modo de uso

Telzir® é administrado por via oral.

Instruções de uso da suspensão oral:

Agitar o frasco por 20 segundos antes do primeiro uso. Agitar o frasco antes dos usos subsequentes.

Deve-se usar a seringa de dosagem oral fornecida na embalagem para retirar a dose individual com precisão.

1. Agitar com força o frasco antes de usar.

2. Retirar a tampa do frasco.

3. Empurrar o adaptador de plástico no interior do frasco, enquanto estiver segurando bem o frasco.

4. Inserir firmemente a seringa no adaptador.

5. Inverter o frasco.

6. Puxar o êmbolo da seringa até retirar a quantidade correta de produto.

7. Retornar o frasco para a posição normal e retirar a seringa do adaptador.

8. Administrar a dose na boca, colocando a ponta da seringa contra a parte interior da bochecha. Pressionar o êmbolo vagarosamente, de forma a dar tempo de engolir. Um jato forçado da seringa no fundo da garganta pode provocar engasgamento.

9. Repetir a dose conforme necessário.

10. Recolocar a tampa no frasco e apertar.

11. Após o uso, a seringa não deve ser deixada no frasco e deve ser lavada cuidadosamente em água limpa.

Posologia

Adultos (a partir de 18 anos de idade):

A suspensão oral em adultos deve ser administrada sem alimentos e com o estômago vazio. Agitar o frasco antes de usar.

Telzir® está também disponível como comprimidos revestidos de 700 mg.

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

Pacientes não submetidos a tratamento anterior:

Telzir® 28 mL (1400 mg) uma vez ao dia + ritonavir 100 mg uma vez ao dia, OU
Telzir® 14 mL (700 mg) duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia.

Pacientes já submetidos a tratamento com inibidores da protease:

Telzir® 14 mL (700 mg) duas vezes ao dia + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia.

Bebês, crianças e adolescentes (de 4 semanas a 17 anos de idade)

Telzir® com ritonavir só devem ser administrados a bebês nascidos após 38 semanas ou mais de gestação e que tenham atingido idade pós-natal de 28 dias.

Telzir® em suspensão oral é a opção recomendada para uma dosagem mais precisa para crianças com base no peso corporal.

Para crianças e adolescentes, a suspensão oral deve ser tomada com alimentos. Se ocorrer vômito no período de 30 minutos após a administração, a dose deve ser repetida. Agitar o frasco antes de usar.

As doses recomendadas de **Telzir®** suspensão oral associado a ritonavir são as seguintes:

População de pacientes	Idade	Esquema de dosagem – duas vezes ao dia
		Telzir®/ritonavir [†]
Virgem de tratamento antirretroviral ou experientes a tratamento antirretroviral	4 semanas* a < 2 anos de idade	Telzir® 45 mg/kg ritonavir 7 mg/kg
	2 a < 3 anos de idade	Telzir® 30 mg/kg ritonavir 3 mg/kg
	3 a < 6 anos de idade	Telzir® 23 mg/kg ritonavir 3 mg/kg
	≥ 6 anos de idade	Telzir® 18 mg/kg ritonavir 3 mg/kg

* A combinação de **Telzir®** com ritonavir só deve ser administrada a bebês nascidos após 38 semanas ou mais de gestação e que tenham atingido idade pós-natal de 28 dias.

[†] A dose máxima não deve exceder a dose recomendada para adultos. O esquema de dosagem com comprimidos de **Telzir®** usado para adultos associado a ritonavir duas vezes ao dia pode ser receitado a crianças e adolescentes, desde que tenham peso mínimo de 39 kg e consigam engolir o comprimido inteiro. O ritonavir em cápsulas de 100 mg pode ser prescrito para crianças e adolescentes tratados com **Telzir®** suspensão oral se pesarem no mínimo 33 kg e conseguirem engolir a cápsula inteira.

Crianças (abaixo de 4 semanas de idade):

Ainda não foi determinada a segurança e a eficácia do **Telzir®** associado a ritonavir nessa população de pacientes.

Idosos:

A farmacocinética de **Telzir®** em combinação com ritonavir não foi estudada em pacientes com mais de 65 anos de idade (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência renal:

Nenhum ajuste inicial da dose de **Telzir®** é necessário em pacientes com insuficiência renal (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática:

O fosamprenavir é convertido para amprenavir em seres humanos. A principal via de eliminação de amprenavir e ritonavir é o metabolismo hepático.

Para adultos com insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh: 5-6) **Telzir®** deve ser usado com cautela em um esquema de 700 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia associado a 100 mg de ritonavir uma vez ao dia.

Para adultos com insuficiência hepática moderada (pontuação de Child-Pugh: 7-9) **Telzir®** deve ser usado com cautela em uma dose reduzida de 450 mg de **Telzir®** duas vezes ao dia associada a 100 mg de ritonavir uma vez ao dia. Considerando que não é possível conseguir esta dose de **Telzir®** usando comprimidos, esses pacientes devem ser tratados com **Telzir®** suspensão oral.

Para adultos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh: 10-15): **Telzir®** deve ser usado com cautela e com dose reduzida de 300 mg duas vezes ao dia com 100 mg de ritonavir uma vez ao dia. Para se conseguir esta redução de dose, deve-se utilizar **Telzir®** suspensão oral.

Mesmo com esses ajustes de doses para adultos com insuficiência hepática, alguns indivíduos podem apresentar concentrações plasmáticas maiores que as previstas de amprenavir e ritonavir, devido a variabilidade entre pacientes. Portanto, exames laboratoriais apropriados para avaliar a função hepática devem ser realizados antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento (ver Advertências e Precauções).

Não se pode fazer nenhuma recomendação de dose para crianças (de 4 semanas até 12 anos de idade) e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de **Telzir®** em combinação com ritonavir foi estudada em adultos em estudos clínicos controlados (n= 534), em combinação com vários outros agentes antirretrovirais. Os efeitos indesejáveis relatados com mais frequência (> 5% dos indivíduos adultos tratados)

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Telzir® suspensão oral

foram eventos gastrointestinais (náusea, diarreia, dor abdominal e vômito) e dor de cabeça. A maioria dos efeitos indesejáveis relacionados à associação **Telzir®**/ritonavir foi de intensidade leve a moderada, aparecendo no início da terapia e raramente limitando o tratamento. Para muitos desses eventos, não está claro se estão relacionados à combinação **Telzir®**/ritonavir, ao tratamento concomitante usado no controle da infecção por HIV ou à doença.

A maioria dos eventos adversos abaixo ocorreram em dois grandes estudos clínicos em adultos. Estão incluídos os eventos adversos clínicos mais frequentemente relatados em relação às medicações do estudo, de intensidade pelo menos moderada (Grau 2 ou acima) e que ocorreram em pelo menos 2% dos indivíduos tratados com a associação **Telzir®**/ritonavir.

Reações muito comuns (>1/10): hipercolesterolemia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- hipertrigliceridemia (ver Advertências e Precauções);
- cefaleia;
- parestesia oral;
- diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, flatulência;
- fadiga;

- *rash* - Durante o tratamento podem ocorrer erupções cutâneas eritematosas ou máculo-papulares, com ou sem prurido. A maioria dos casos de *rash* geralmente se resolve espontaneamente, sem necessidade de descontinuação do tratamento com a associação de **Telzir®**/ritonavir. O tratamento com **Telzir®**/ritonavir associados deve ser suspenso definitivamente no caso de *rash* grave ou no caso de *rash* de intensidade leve ou moderada associado a sinais sistêmicos ou de mucosite (ver Advertências e Precauções).

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): infarto do miocárdio, cálculo renal.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): Síndrome de Stevens Johnson, angioedema.

O perfil de eventos adversos foi similar tanto em estudos envolvendo pacientes não submetidos a antirretrovirais anteriormente (APV30002, n=322) quanto com pacientes já tratados com IP (uma ou duas vezes ao dia, APV30003 n=105 e n=107, respectivamente), com exceção de flatulência, que ocorreu numa frequência $\geq 2\%$ no estudo APV30003 (indivíduos tratados com IP, fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia).

Em pacientes não submetidos a antirretrovirais anteriormente (APV30002) recebendo **Telzir®**/ ritonavir em combinação com abacavir e lamivudina, foi comumente relatada hipersensibilidade ao tratamento. Todos os casos foram relatados como possivelmente relacionados ao abacavir. Nos casos de relatos de hipersensibilidade ao tratamento, o abacavir foi descontinuado e substituído por antirretrovirais alternativos. Apenas alguns pacientes deixaram o estudo devido a esses eventos.

Em alguns pacientes, um aumento da gordura corporal (lipohipertrofia) foi relatado com esquemas de antirretrovirais contendo um inibidor da protease. Anormalidades metabólicas, incluindo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência insulínica e hiperglicemia, também foram relatadas com esquemas contendo inibidores da protease.

O aparecimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbações de diabetes *mellitus* pré-existente foram relatados em pacientes recebendo antirretrovirais inibidores da protease (ver Advertências e Precauções).

Aumento de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise foram relatados com inibidores da protease, mais especificamente em associação com análogos nucleosídeos.

Houve relatos de aumento do sangramento espontâneo em pacientes hemofílicos recebendo antirretrovirais inibidores da protease (ver Advertências e Precauções).

As anormalidades laboratoriais (Grau 3 ou 4) potencialmente relacionadas com **Telzir®** em combinação com ritonavir e relatadas em 2% ou mais dos indivíduos adultos incluem: aumento de ALT (8%, APV30002; 5%, APV30003); AST (6%, APV30002; 4%, APV30003); lipase sérica (6%, APV30002; 4%, APV30003) e triglicérides (6%, APV30002; 6%, APV30003).

Pacientes pediátricos: o perfil de segurança de **Telzir®** em associação a ritonavir em pacientes pediátricos baseia-se em dados de segurança integrados de dois estudos [APV29005 (dados de 24 semanas) e APV20003(dados de 168 semanas)] em que 158 indivíduos com idades de 2 a 18 anos de idade vivendo com HIV-1 foram tratados com **Telzir®** associado a ritonavir com tratamento de base com inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa e dados de segurança de um terceiro estudo [APV20002(dados de 24 semanas)], no qual 59 pacientes vivendo com HIV-1, com idades de 4 semanas a < 2 anos de idade, receberam **Telzir®** com ritonavir e tratamento de base com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) (desses, 5 receberam apenas doses únicas de **Telzir®** com ou sem ritonavir) (ver Resultados de Eficácia). Dados de 48 semanas dos estudos APV29005 e APV29002 não mostraram impacto na segurança.

O perfil de segurança global de **Telzir®** associado a ritonavir em pacientes pediátricos foi comparável ao observado em estudos clínicos com adultos.

Vômitos ocorreram com maior frequência entre os pacientes pediátricos, particularmente naqueles que receberam **Telzir®** em monoterapia. A maioria dos casos foram leves, mas, em um pequeno número de pacientes, o vômito levou à interrupção do tratamento com fosamprenavir.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para **Telzir®**. Não se sabe se a diálise peritoneal ou a hemodiálise podem eliminar o amprenavir (ver Advertências e Precauções). Se ocorrer superdosagem, os pacientes devem ser monitorados para verificação de evidências de toxicidade (ver Reações Adversas) e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0248

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde
Telzir® suspensão oral

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por:
Bora Pharmaceutical Services Inc.
7333 Mississauga Road, Mississauga, Ontário L5N 6L4 - Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

MINISTÉRIO DA SAÚDE.
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

L1816_telzir_sus_oral_GDS30_IPI24



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/09/2022.
